FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1972

THESE

Nº 140

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques DEBIEVRE

Né le 18 avril 1943 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES HYPERCALCEMIES D'ORIGINE CENTRALE

Président : M. P. RAMBERT, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques DEBIEVRE

Né le 18 avril 1943 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

LES HYPERCALCEMIES D'ORIGINE CENTRALE

Président : M. P. RAMBERT, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A ma Femme

A ma Fille

A tous les miens et à mes amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0007

A Monsieur le Professeur P. RAMBERT

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P. RAMBERT

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse

En témoignage de ma reconnaissance.

A mon Maître

Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE

Professeur du Collège de Médecine des Hôpitaux

Qui m'a donné le sujet de cette thèse et qui a décidé de mon orientation rhumatologique.

En hommage respectueux et reconnaissant.

A mon Maître

Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE

Professeur du Collège de Médecine des Hôpitaux

Qui m'a donné le sujet de cette thèse et qui a
dévoué de mon orientation rhumatologique.

En hommage respectueux et reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. CAMUS

qui n'a cessé de me conseiller dans la réalisation de ce travail.

Avec l'expression de ma vive gratitude.

A mon Maître

Monsieur le Professeur G. BOUDIN

Qui m'a permis de réaliser ce travail dans son service.

Avec l'expression de mon profond respect.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur J. PATEL (in memoriam)
Monsieur le Professeur Agrégé J. LATASTE
Monsieur le Professeur M. BARIETY (in memoriam)
Monsieur le Docteur E. AZERAD
Monsieur le Docteur R. DUPUY
Monsieur le Docteur M. MORIN

A mes Maîtres d'Internat :

Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE
Monsieur le Professeur G. BOUDIN
Monsieur le Professeur J. VILLIAUMEY

En remerciement pour leur enseignement et leur bienveillance.

INTRODUCTION

Envisagé, soupçonné sur des constatations expérimentales et cliniques, nié sur l'absence de preuve formelle, le rôle éventuel du système nerveux central sur la régulation de la calcémie a été surtout méconnu, l'attention ayant été essentiellement retenue par les parathyroïdes, puis par la calcitonine.

La constatation d'une hypercalcémie chez deux malades atteints d'une affection du système nerveux central nous invite à reconsidérer son rôle sur le taux de la calcémie et à envisager son intervention dans les hypercalcémies observées.

Après avoir présenté les deux cas cliniques, nous rechercherons dans la littérature si d'autres hypercalcémies ont été signalées dans les atteintes centrales et quelles sont les données physiologiqes actuelles sur la régulation de la calcémie par le système nerveux central et les glandes qui en dépendent directement (hypophyse-épiphyse).

Ensuite, nous exposerons les résultats d'une étude systématique de la calcémie chez des patients souffrant d'une atteinte nerveuse centrale, dirigée sur la recherche d'une hypercalcémies.

Nous tacherons enfin de faire une synthèse de toutes ces données.

P L A N

I/ Exposé des observations d'hypercalcémie associée à une atteinte du Système Nerveux Central.

II/ Revue de la littérature à la recherche d'observations semblables

III/ Etude physiologique

1/ Rôle du Système nerveux central
2/ Rôle de l'hypophyse dans la régulation de la calcémie
3/ Rôle de l'épiphyse

IV/ Etude de la calcémie de patients hospitalisés pour une affection du système nerveux central

V/ Commentaires

VI/ Conclusion

EXPOSE DES OBSERVATIONS D'HYPERCALCEMIE

I/ Exposé des Observations d'Hypercalcémie

Observation I :

Madame GUI... Cécile, secrétaire, 39 ans, sans aucun passé pathologique, entre dans le service du Dr. LIEVRE le 9/1/69 pour hypercalcémie et insuffisance rénale.

La maladie semble avoir commencé en janvier 1968 par une asthénie progressivement croissante.

En juillet 1968, Mme GUI... fait deux crises de contracture tonique du bras et de l'hémiface droite durant 5 et 10 mn., sans perte de connaissance. Entre les crises persiste une sensation de lourdeur du bras droit.

En octobre 1968, la malade est hospitalisée dans le service du Dr. ALBEAUX-FERNET. L'examen clinique est négatif.

Les résultats biologiques sont les suivants :

- calcémie (91-96-100 mg/l)
- phosphorémie (35-36-33 mg/l)
- calciurie des 24 h (136-95 mg/l/24h)
- magnésium plasmatique (21,5 mg/l)
- Ionogramme sanguin : Na : 134 Meq/l ; K = 4 Meq/l ; Cl : 94 Meq/l ; Urée : 0,35 g/l ; VS : 14mm à la 1ère heure.
- Radios pulmonaires et du squelette : normales
- EMG : apparition d'une activité répétitive sous hyperpnée
- EEG : nombreux éléments rapides et pointus sans signes de comitialité.
- Exploration au Calcium 45 (Pr. Agrégé MILHAUD) : fonds commun : 3347 mg Vo+ : 272 mg ; Vo- : 456. Bilan : - 184 mg. Calcémie : 92 mg/l. calciurie : 81 mg/24h. Calcium endogène fécal : 109 mg. Absorption intestinale : 0,8 %.

Ces résultats paraissent compatibles avec une insuffisance parathyroïdienne fruste et la malade reçoit à partir du 5 décembre 1968 un traitement comportant 20 gouttes de calcamine et 1g de Calcium par jour.

Vers le 15 décembre apparaissent des vomissements abondants, une polydypsie et une prostration de plus en plus accentuée.

Elle est hospitalisée pour "état dépressif" dans le service du Pr. MICHAUX le 6/1/69. On découvre une hémiparésie droite et on la transporte alors dans le service du Pr. CASTAIGNE. On note un état de torpeur prononcé, une hémiparésie droite, une hypoesthésie généralisée au tact, et d'importantes perturbations biologiques :

Urée : 1,43 g/l ; Calcémie : 170 mg/l ; K : 2,7 Meq/l ; bicarbonates : 36 Meq/l.

Elle est adressée dans le service pour traitement et exploration de cette hypercalcémie aigüe.

A l'examen, à l'entrée, le 9/1/69, on note : état d'obnubilation confinant au coma, d'intensité variable d'uneeheure à l'autre. Hypotonie musculaire traè importante, diffuse, sans paralysie franche. Réflexes ostéo-tendineux normaux et symétriques. Réflexes cutanés plantaires en flexion. L'examen clinique viscéral est négatif.

Dès l'entrée, un traitement cortisonique est instauré à la dose quotidienne de 400 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone I-V, dans l'espoir de faire baisser la calcémie.

Le lendemain (10/1) on constate une amélioration de l'obnubilation et de l'hypotonie musculaire, mais une aphasie s'est installée dans la nuit. L'examen du fond d'œil est normal. L'échoencéphalogramme pratiqué d'urgence montre un important déplacement de l'écho-médian de 10 mm vers la droite. L'artériographie par la carotide gauche révèle un gros déplacement frontal et une tumeur visible sur les clichés de face. "Il s'agit sans doute d'un méningiome, car la branche antérieure de la méningée moyenne est hypertrophiée et donne de fins rameaux dans la région correspondant à la tumeur" (Dr. PRADAT).

L'intervention chirurgicale paraît indispensable et l'amélioration des signes biologiques permet de l'envisager dans des délais très brefs:

- Le 10/1 : urée : 0,80 g/l ; créatininémie : 26 mg ; Clearance de la créatinine : 127 ml/mm ; Calcémie : 139 mg/l ; Phosphorémie : 29 mg/l. Clearance du phosphore : 29 ml/mm ; Acide citrique sanguin : 29 mg/l ; Na : 140 Meq/l ; K : 3,3 Meq/l ; Cl : 100 Meq/l.
- Le 11/1 : urée : 0,65 g/l ; Calcémie : 128 mg/l ; Phosphorémie : 25 mg/l ; Cl : 100 Meq/l; Na : 142 ; K : 3 ; Réserve alcaline : 64 vol.

- Le 12/1 : Urée : 0,40 gL: ; Calcémie : 120 mg/l

La dose d'hydrocortisone est alors ramenée à 200 mg/l.

Intervention le 13/1 69 (Dr. PRADAT) : "volet frontal gauche. L'artère méningée moyenne est très hypertrophiée et la dure-mère un peu hémorragique. On l'incise à la partie postérieure du volet et on voit apparaître le méningiome. Sa base d'implantation à 5 cm de diamètre. Il est enchassé dans le lobe frontal à égale distance de la base et de la ligne médiane, mais atteint en arrière l'opercule rolandique et pénètre dans le cortex sur une profondeur de 3 à 4 cm. Ablation du méningiome en masse. Dure-mère suspendue et laissée ouverte. Drain de Penrose extra-dural. Remise en place du volet. Sutures habituelles".

L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic de méningiome et affirme sa bénignité.

Les suites opératoires se déroulent sans incident. Les perfusions d'hydrocortisone sont poursuivies 2 jours.

Le lendemain de l'intervention (14/1) : urée : 0,36 g/l ; Calcémie : 90 mg/l. Les jours suivants, la calcémie est à 87,94 et 95 mg/l (le 17/1)

A son retour dans le service le 24/1, la malade est en bon état, mais il persiste une dysarthine qui va durer six semaines environ. Toute asthénie a disparu.

Sans traitement, les calcémies sont stables entre 95 et 100 mg/l.

Le 30/1 : Calcémie : 94 mg/l ; phosphorémie : 33 mg/l; calciurie : 91 mg 91 mg/24h. Phosphaturie : 625 mg/24h. Acide citrique plasmatique : 21 mg/l. Cl : 104 Meq/l ; K : 4,5 ; Na : 144 ; Urée : 0,32 g/l.

La malade quitte le service le 18/2 en excellent état.

Le 7/3 : Calcémie : 99 mg/l ; Phosphosrémie : 33 mg/l ; VS : 15mm à la 1ère heure.

Le 14/3 : Calcémie : 102 mg/l ; Phosphorémie : 32 mg/l. Bon état général. Aucune anomalie clinique.

On décide alors de donner à la malade un traitement par l'A.T. 10 du même ordre que celui qui avait paru déclencher ou favoriser l'hypercalcémie aigüe. Elle reçoit alors : 3 mg/j d'A.T.10, pendant un mois (alors que son hypercalcémie était apparue au cours d'un traitement de 20 jours à la dose

de 2 mg/j). Ce traitement n'entraîne alors aucun trouble fonctionnel ou organique quelconque. Les calcémies, vérifiées chaque semaine, restent normales : 98-102-105 mg/l.

Revue en juin 1969, la malade est en excellent état, a repris son travail et ne souffre de rien. Calcémie : 101 mg/l ; Phosphorémie : 36 mg/l.

En résumé : hypercalcémie chez une malade ayant un méningiome de la convexité ; l'hypercalcémie et ses manifestations neurologiques ont succédé à la prise de dihydrotachystérol ; mais l'exérèse du méningiome s'accompagne immédiatement d'un retour à la normale de la calcémie qui ne s'élève plus ensuite lors d'une nouvelle administration d'A.T.10.

Observation II

Madame DEM ... Marie-Louise, 64 ans, hypertendue depuis l'âge de 48 ans, et ayant fait plusieurs épisodes neurologiques transitoires (perte de connaissance et obnubilations passagère en 1967, vertiges et vomissements en 1968, désorientation temporo-spatiale en 1969) est hospitalisée dans le service du Dr. LIEVRE le 21 juin 1971 pour diagnostic étiologique d'une hypercalcémie.

La malade est adressée par le service du Pr. PERTUISET où elle avait été admise pour une hémorragie méningée en rapport avec un anévrysme de la communicante antérieure mis en évidence par artériographie carotidienne. Les chirurgiens ont rejeté l'intervention, mais ont constaté une élévation de la calcémie qui a atteint 135 mg/l le 15 juin. Mme DEM... reçoit pour cela 3g de phosphore per os à dater du 16/6.

L'interrogatoire, difficile, la malade étant somnolente, répondant tardivement mais de façon adéquate aux questions, et l'examen clinique, permettent de recueillir les éléments suivants :

- Pas de prise de vitamine D, pas de signes osseux (douleurs ou fractures), pas de colique néphrétique, pas de syndrome polyuro-polydypsique.
- Pas de signes cliniques d'une sarcoïdose, de myxoedème, d'une affection néoplasique ou paranéoplasique.

L'examen neurologique ne montre que des réflexes ostéo-tendineux très vifs aux quatre membres. La tension artérielle est de 13/7.

Sur les radiographies, on note une déminéralisation modérée, un tassement de D12 ; il n'y a pas de lacunes.

Les examens complémentaires sont les suivants :

- GR : 4.620.000/mm^3 ; VS : 19mm à la 1ère heure ; Protidémie : 64 g/l ; Créatininémie : 9 mg/l ; Urée : 0,26 g/l ; Phosphatases alcalines : 1,5 UPNP Glycémie : 0,92 g/l.

L'état de la malade s'aggrave, elle ne répond plus aux questions.

Le 10/7, une raideur de la nuque apparaît, avec fièvre à 40° ; la ponction lombaire retire un liquide clair (albumine : 0,30 g/l ; chlorures :

7,45 g/l ; glucose : 0,82 g/l ; 26 éléments et 266 hématies/mm^3 ; Cultures négatives.)

Au cours de l'hospitalisation, l'azotémie reste normale sauf une montée à 0,90g le 10/7 ; l'hématocrite varie de 36 à 52 % ; la chlorémie de 89 à 107 Meq/l, la natrémie de 130 à 148 Meq/l, la phosphorémie de 3,9 à 4,1 Meq/l.

- Hydroxyprolinurie : 10 mg/24h.
- Iodémie : iode total : 7,4 gamma. iode hormonal : 5,6 gamma
- Citrémie : 20 mg/l.

La malade eut de multiples dosages phospho-calciques dont nous rapportons les résultats (Tableau).

Après une légère amélioration, le 20/7 la malade est en coma profond ; il semble que l'anévrysme ait resaigné. Décès le 24/7/71.

La vérification anatomique aboutit aux conclusions suivantes (Pr. CHOMETTE) :

- Hémorragie méningée par rupture d'anévrysme de type congénital de la communicante antérieure.
- Bronchopneumonie terminale à prédominance droite
- Hypercalcémie d'origine parathyroïdienne (fibro-ostéoclasie osseuse) et néphrocalcinose. Etiologie non déterminée. Légère hyperplasie parathyroïdienne ; absence d'adénome.

En résumé : hypercalcémie constatée chez une malade hospitalisée pour hémorragie méningée. Les données cliniques, biologiques et anatomiques ne permettant pas de rattacher cette hypercalcémie à une cause classique.

Dates	Calcémie	Phosphorémie	Calciurie/24h.	Phosphaturie/24h
19/6	105	32		
21	116	28	99	
22	112	28	20	
23	112			
24	113	30	36	1,26
28	103	26		
30	120			
1/7	112			
2	112	25		
3	116	25		
5	115	27		
6	117	26		
7	120	25		
8	118			
9	120			
10	122	24		
11	106			
12	108			
13	106			
14	102			
15	97			
17	97	21		
17	106	29		
21	104			

REVUE DE LA LITTERATURE

REVUE DE LA LITTERATURE

Un cas d'hypercalcémie est rapporté par G. VIGNON, P. MEUNIER, M. JEUNE, et D. PANSU (1971) au cours d'un globlastome fronto-temporal, lors d'une d'une étude portant sur 57 hypercalcémies observées en milieu rhumatologique. Encore faut-il noter que cette calcémie est à la limite supérieure de la normale (105 mg/l).

En dehors de ce cas et de nos 2 observations, dans aucune autre série d'hypercalcémie tumorale n'est mentionnée une hypercalcémie accompagnant une tumeur cérébrale (WOODARD 1953 - 700 cas ; MYERS 1960 - 430 cas ; LARCAN 1967).

Nous n'avons pas retrouvé de calcémie élevée associée à des tumeurs bénignes cérébrales ou des hémorragies méningées.

BAR et UBSECK (1967) étudient 88 tumeurs cérébrales dont 11 m&ningiomes. Ils n'observent pas d'hypercalcémie. Dans 47 cas, la calcémie baisse légèrement après l'intervention mais le retour à la normale a lieu du 7 au 10° jour. Dans 2 cas, la calcémie reste inférieure à 4mMoles/l. Dans 26 cas, la calcémie s'élève après l'opération, modérément et redescent au 4° jour.

L'étude de LAINE et Coll. (1965) sur les désordres humoraux en neurochirurgie, la série de 28 méningiomes de DECHAUME (1966), les cas de E. SCHULLER (1969) ne révèlent aucune élévation de la calcémie.

WOODBURY et Coll. (1968) ont dosé la calcémie de 16 patients atteints d'une affection neurologiques. Ils ne trouvent pas d'hypercalcémie. Citons leurs résultats (les valeurs limites de la calcémie normale étant de 90 à 110 mg/l) :

- 10 accidents vasculaires cérébraux (98,4 - 89,8 - 90;3 - 92,9 - 91,8 - 95,4 - 86,2 - 99,4 - 93,8 - 86,2)
- 2 encéphalites : 98,9 - 100,5.
- 1 Epilepsie : 94,9
- 1 méningite tuberculeuse : 102,5
- 1 tumeur de la moëlle : 104
- 1 tumeur cérébrale de nature non précisée : 106,1.

Après avoir vérifié le caractère exceptionnel de l'association : affection du système nerveux central-hypercalcémie, nous poursuivrons la revue de la littérature en nous intéressant à la physiologie de la régulation de la calcémie par le système nerveux et par les glan-es endocrines qui lui sont anatomiquement et fonctionnellement reliées : l'hypophyse et l'épyphyse.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

RÔLE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL DANS LA REGULATION DE LA CALCEMIE

Si COPP (1969) déclare qu'il n'est pas évident que l'antehypophyse ou le système nerveux central ont un effet quelconque direct sur la sécrétion de parathormone ou de calcitonine, si HM. PATT et AB. LUCKARDT (1942) ont démontré l'action directe du taux de la calcémie sur le fonctionnement parathyroïdien par l'élévation de la calcémie qu'ils observent chez des chiens à qui ils injectent par voie I.V. le perfusat d'une préparation thyro-parathyroïdienne irriguée par du sang décalcifié, la lecture des travaux consacrés au rôle du système nerveux sur la calcémie laisse entrevoir l'interférence du système nerveux central sur l'activité parathyroïdienne (Ph. BORDIER, J. SAMUEL et S. de SEZE (1966)).

I/ PREMIERS TRAVAUX

Les recherches sur ce sujet ont commencé en 1928 par les travaux de CONDORELLI qui ont consisté dans la destruction mécanique des noyaux gris de la base du cerveau chez le chien et dans l'observation des modifications de l'équilibre phospho-calcique qui en résultaient. CONDORELLI a constaté une diminution de la calcémie et une augmentation de la phosphorémie, mais ces modifications n'étaient que transitoires. Elles étaient les plus nettes lorsque les lésions étaient localisées au niveau du thalamus avec ou sans lésion du tuber cinereum (contrôle anatomo-histologique).

II/ TRAVAUX DE BENETATO

Les travaux principaux, sinon uniques, sur le rôle du système nerveux central, ont été réalisés par une équipe de chercheurs roumains, de 1954 à 1962, dirigée par Gr. BENETATO (avec C. OPRISIU, T. TUDORAS, V. KOHN).

Leurs travaux ont été effectués chez le chien à l'aide de deux modèles expérimentaux.

1/ Méthode de la tête isolée : un chien receveur n'a sa tête reliée au tronc que par la moëlle épinière (section des autres éléments, notamment vasculaires, au niveau de C_2) et cette tête est vascularisée par l'intermédiaire d'un chien transfuseur.

L'intérêt de cette méthode est de transmettre des informations au cerveau isolé par l'intermédiaire de la circulation croisée, et de voir si dans le corps isolé se produisent des modifications, qui ne peuvent être que le résultat de la transmission de l'information par voie nerveuse. Elle indique également qu'il existe un centre dans le système nerveux central capable de r. de reconnaître l'information.

2/ Méthode de la perfusion par circulation croisée de l'appareil thyro-parathyroïdien isolé : le chien receveur n'a que son appareil thyro-parathyroïdien isolé au point de vue circulatoire, mais cet appareil thyro-parathyroïdien conserve ses connexions nerveuses. Il est irrigué par la circulation carotido-jugulaire d'un chien transfuseur.

Lors de cette épreuve, l'information est transmise au corps de l'animal receveur et l'on observe les modifications chez le transfuseur, ces modifications ne pouvant être que le résultat d'une transmission de l'information à l'appareil thyro-parathyroïdien par voie nerveuse. Cette méthode met en évidence la stimulation nerveuse de la sécrétion para-thyroïdienne.

L'information en question est une hypocalcémie réalisée par l'administration d'oxalate de sodium, et conformément à l'hypothèse de l'existence d'une régulation nerveuse centrale de la sécrétion para-thyroïdienne, BENETATO et Coll. ont observé dans les deux expériences une élévation de la calcémie chez le receveur (1ère expérience) et chez le transfuseur (2° exp.)

avec baisse de la phosphorémie, ce qui indique que l'hypocalcémie, en agissant sur les centres nerveux de régulation de la calcémie, a donné naissance à des impulsions descendant le long de la moëlle et des troncs vago-sympathiques jusqu'à l'appareil parathyroïdien, en déterminant une hyperproduction de de parathormone avec hypercalcémie secondaire.

Où se situe le centre régulateur de la calcémie ?

BENETATO et Coll. l'ont localisé dans l'hypothalamus : en effet, les expériences de circulation croisée avec la tête isolée ne s'accompagnent pas d'hypercalcémie dans le tronc du receveur lorsque des lésions hypothalamiques étendues, intéressant la partie médio-hypothalamique, sont effectuées trois ou quatre jours avant l'expérience.

III/ RÔLE DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF

Nous avons vu que l'information sur le taux de la calcémie se transmet, d'après les expériences de BENETATO, de l'hypothalamus aux parathyroïdes par voie nerveuse ; il est donc intéressant d'étudier les modifications du métabolisme phospho-calcique lors d'expériences ayant comme point d'impact le système végétatif.

1/ Rôle du système sympathique

a/ Stimulation

DRAGSTEDT n'observa pas de modification de la calcémie en stimulant le sympathique cervical pendant des heures.

Par contre ZONDEK puis BILLIGHEIMER (1922) ont constaté une élévation du calcium sérique, de même que SPERANSKAIA (1931, sur le chat) par stimulation du sympathique cervical.

GOOMOGHTIGH et HEYMANS (1931) ont examiné les parathyroïdes de lapins sept à cent quatre-vingts jours après la dénervation des régions sino-carotidiennes et cardio-aortiques ; celles-ci ont une hypertrophie très prononcée, attribuée par les auteurs à un état prolongé de sympathicotonie.

PINCUS (1951) a observé un effet hypercalcémiant de la noradrénaline administrée à des lapins à jeun..

Plus récemment, (1965) les Japonais M. MORII, T. FUJITA, H. ORINO S. OKINAWA et K. NAKAO, ont étudié l'effet de la stimulation du sympathique et de drogues sympathomimétiques et sympatholytiques sur le retour de la calcémie à la normale après hypocalcémie provoquée par administration d'oxalate de sodium chez le chien.

Les effets de la stimulation du ganglion cervical supérieur et, à un moindre degré, de l'administration de noradrénaline, sont un retour plus rapide à une calcémie normale, alors que la phentolamine retarde ce retour. L'action de la stimulation sympathique et de la noradrénaline n'apparaît plus chez les chiens thyro-parathyroïdectomisés, ce qui suggère une activation de la secrétion parathyroïdienne par le sympathique, en accord avec les résultats des travaux de BENETATO et Coll. Toutefois, KENNY (1964) a provoqué une augmentation de la calcémie par la noradrénaline chez des rats parathyroïdectomisés.

b/ Sympathectomie

Après sympathectomie chez le chien, BERG (1927) observe une chûte de la calcémie qui persiste une à deux semaines.

La section du sympathique cervical chez le cheval (COLLET et PERES 1949) réduit la calcémie.

Mais d'autres auteurs ne trouvent pas de modifications du taux du calcium sanguin après sympathectomie (LAMELAS (1930) BACQ et DWORKIN (1930)).

Les auteurs marseillais, ZWIRN, EISINGER et RAGNONI (1968) ont étudié les effets de la sympathectomie lombaire gauche chez quatre chiens : ils observent une hypocalcémie qui s'accentue à distance de l'intervention (2-3 mois) et qui est transitoire (retour à la normale au 4° mois). Une élévation de la phosphorémie est moins durable (un mois). Il n'y a pas de modification de la calcémie chez des animaux témoins (intervention chirurgicale sans sympathectomie).

La diminution de la calcémie est également retrouvée en clinique (G. SERRATRICE, J. EISINGER, R. RAGNONI, AM. RECORDIER) : lors de sympathectomie lombaire pour artérite (10 cas) ; la calcémie passe de 98,5 mg/l à 93,5 mg/l en 8 jours et, au bout de trois semaines, la calcémie a retrouvé son taux normal.

2/ Rôle du système parasympathique

Le rôle du système parasympathique n'a été étudié que par l'intermédiaire de la vagotomie.

LEITES (1925) observa une hypercalcémie transitoire chez des chiens un à quatre jours après section cervicale du X unilatérale ou un à vingt-six jours après section bilatérale sous-diaphragmatique du X.

PFEIFFER et Coll. (1940) et BERG et Coll. (1938) trouvèrent aussi une légère augmentation du calcium sérique 10 à 13 jours après vagotomie bilatérale juste au-dessus du diaphragme.

COLLET et PERES (1949) montrèrent que la vagotomie chez le cheval aug augmentait la calcémie.

ROBY (1940) observa une atténuation de la tétanie parathyréoprive chez des chiens grâce à une vagotomie préalable sus-diaphragmatique.

MORII, FUJITA et OKINAKA (1963) ne virent que de légères fluctuations de la calcémie pendant les six heures suivant la vagotomie bilatérale entre les ganglions jugulaires et plexiformes.

Ces mêmes auteurs étudièrent les effets de la vagotomie et de l'atropine sur l'évolution de la calcémie après perfusion d'oxalate de sodium chez des chiens normaux ou thyroparathyroïdectomisés. Ils constatèrent que le retour à une calcémie normale est significativement plus rapide chez les chiens bivagotomisés ou sous atropine que chez les chiens normaux. Par contre, chez les chiens thyroparathyroïdectomisés, thyropara-thyroïdectomisés et vagotomisés ou sous atropine, la remontée de la calcémie fut plus longue.

IV/ MODE D'ACTION DU SYSTEME VEGETATIF

Ainsi, le système nerveux central (hypothalamus) et le système végétatif sembleraient avoir un effet sur la calcémie.

Le centre sensible aux variations de la calcémie se trouverait dans l'hypothalamus. Le système sympathique aurait une action hypercalcemiante, le système parasympathique une action hypocalcémiante, effets mis en évidence par stimulation ou section nerveuse, ou seulement à l'aide d'une méthode plus sensible qui consiste à étudier la remontée du calcium sérique après hypocalcémie provoquée.

Les expériences de BENETATO ont semblé montrer que le système nerveux agissait sur les parathyroïdes. MORII et Coll. ont également trouvé que le sympathique stimulait ces glandes. Toutefois, l'action de la vagotomie sur la calcémie, alors que les parathyroïdes n'ont qu'une innervation sympathique les effets de la sympathectomie lombaire font penser que le système végétatif a aussi une action extraparathyroïdienne. C'est une conclusion qu'a faite également BENETATO sur les données suivantes :

- Après injection d'oxalate de sodium, la calcémie revient progressivement vers les valeurs initiales, que l'animal soit ou non thyroparathyroïdectomisés. Cependant, chez les chiens thyroparathyroïdectomisés, la remontée de la calcémie est plus lente et surtout incomplète, n'atteignant pas les valeurs normales.
- Afin de préciser si le mécanisme extraparathyroïdien mis en jeu par l'hypocalcémie provoquée comporte aussi une intégration nerveuse centrale, BENETATO a étudié l'effet de l'excitation électrique directe de la région hypothalamique sur la calcémie chez des animaux parathyréoprives (chiens en état de tétanie parathyréorpivas chronique, 18 jours après l'extirpation de l'appareil thyroparathyroïdien, traités par thyroxine et lactate de calcium ; le jour de l'expérience, les animaux ne reçoivent pas de calcium et présentent un état de précrise tétanique avec polypnée, contractions musculaires cloniques localisés.)

Le contrôle histologique a montré que l'électrode avait été placée dans un cas au niveau du noyau paraventriculaire, et dans l'autre au niveau de la portion caudale de l'hypothalamus (corps mamillaires).

L'excitation électrique a provoqué chez ces animaux parathyréoprives une élévation de la calcémie avec disparition des signes cliniques et électromyographiques de tétanie. La calcémie passe, au bout de 8 heures, de 42 mg à 62 mg/l et de 62 à 75 mg/l. Les auteurs trouvèrent également une élévation des glucoprotéines sériques. Des résultats similaires ont été obtenus chez le rat par injection de parathormone (ENGEL et CATCHPOLE 1953) et BENETATO soulève l'hypothèse d'une action directe du système nerveux au niveau de l'os.

Toutefois, il faut remarquer là encore que l'excitation hypothalamique ne permet pas d'obtenir un taux de calcémie normal.

V/ RÔLE D'AUTRES STRUCTURES NERVEUSES

Un centre hypothalamique, des voies efférentes vagosympathiques, ne sont pas les seuls éléments nerveux à intervenir sur la calcémie, par ou sans l'intermédiaire des parathyroïdes. L'hypothalamus est en relation avec d'autres structures nerveuses et son fonctionnement peut en être modifié.

- LANZ et BIELD (1894) PATON, FINDLAY-WATSON (1915) ont montré que l'extirpation de l'écorce cérébrale renforce les symptomes de la tétanie parathyréoprive
- BARANOVA (1955), par l'intermédiaire d'une névrose expérimentale chez des chiens partiellement parathyroïdectomisés maintenus par une alimentation convenable à une calcémie de 80 mg/l, provoque une décompensation de l'hypoparathyroïdisme avec chute de la calcémie d'une durée de un mois.
- BENETATO (1954) a également montré que l'hypocalcémie provoquée par l'administration d'oxalate de sodium peut être compensée par un réflexe conditionné.
- Les constatations cliniques sont très intéressantes dans ce domaine; à côté des lésions organiques cérébrales s'accompagnant d'hypocalcémie et venant témoigner de la possible existence d'un centre calcio-régulateur, des chutes de la calcémie peuvent s'observer lors de circonstances psycho-affectives particulières, en faveur d'une perturbation fonctionnelle de ce centre.

Dans le premier groupe, il faut citer les observations de GUILLAIN et Coll., ZONDEK, WINER, CHAPTAL où des hypocalcémies avec crises de tétanie accompagnent des encéphalopathies (avec parathyroïdes normales dans certaines observations où une vérification anatomique fut faite) HP. KLOTZ rapporte le cas d'un jeune spasmophile, normocalcémique, qui présenta une chute de sa calcémie (78 mg/l) au décours d'une méningite lymphocytaire.

Dans le second groupe où un choc psychique intervient, une hypocalcémie peut s'observer, rarement, dans diverses circonstances :

- émotion brutale :

cas de EMERSON, WALSH et HOWARD (1966) : il s'agit d'une femme de 56 ans, professeur, qui assiste dans son école à une explosion suivie d'un incendie ; elle fait preuve d'un grand courage en secourant les élèves. Le lendemain apparaît la première crise de tétanie avec hypocalcémie.

cas de HP. KLOTZ : spasmophile normocalcémique faisant une grande crise de tétanie avec effondrement calcémique (60 mg/l) après avoir été giflée par son mari.

- Situation conflictuelle prolongée
  (KLOTZ) : malade ayant de grosses difficultés professionnelles et affectives qui voit sa calcémie baisser lors d'un épisode dépressif.
- Surmenage physique et nerveux
  (KLOTZ) : enfant de 10 ans qui présente après plusieurs jours de surmenage scolaire et une journée de surmenage physique, un tableau d'encéphalopathie hypocalcémique (calcémie à 40 mg/l, transitoire).

VI/ IMPORTANCE DU SYSTEME NERVEUX DANS LA REGULATION DE LA CALCEMIE

Tout cet ensemble de données expérimentales et cliniques est donc en faveur de l'intervention du système nerveux central dans la régulation de la calcémie.

Quelle est la signification physiologique exacte du mécanisme diencéphalique dans le maintien de l'homéostasie phospho-calcique ? C'est ce que BENETATO, V. MIULESCO, N. STERESCO, V. NESTIANU, E. LAPAHAGI-DUMITRESCO, C. BONCIOCAT, S. CAPILNA, E. GHIZARI. ont essayé de déterminer en créant des lésions hypothalamiques médianes (contrôle histologique) à des chiens. Pendans trois semaines, ils ont mesuré le niveau de la calcémie et de la phosphorémie et ils ne l'ont pas vu se modifier. Le rétablissement de l'équilibre phospho-calcique après hypocalcémie provoquée chez ces animaux est normal.

Comme CONDORELLI, BENETATO pense que le manque de la fonction hypothalamique est supplée par d'autres formations encéphaliques, ainsi que par les mécanismes humoraux directs qui assurent la secrétion parathyroïdienne et l'homéostasie calcique.

VII/ ESSAI DE SYNTHESE

Les derniers travaux de BENETATO et Coll., joints aux expériences de transplantation des parathyroïdes qui ont montré que ces glandes pouvaient fonctionner normalement en l'absence de toute connection nerveuse (LR. DRAGSTEDT 1927) sont des arguments de poids pour les défenseurs de la seule

théorie humorale du contrôle de l'homéostasie calcique. Ils indiquent, en effet, que le système nerveux n'est pas indispensable au maintien de la calcémie à un taux normal. Pas indispensable, sans doute, mais cela n'est pas une raison pour lui retirer tout rôle.

Les expériences présentées, et notamment celles de perfusion de la tête ou de l'appareil thyro-parathyroïdien isolés, sont en effet troublantes. On ne peut que regretter le peu de travaux effectués sur cette question.

Il est évident que, même d'après ces travaux, la parathyroïde a le rôle majeur dans la régulation de la calcémie : les effets extraparathyroïdiens du système végétatif sont modestes et transitoires, la stimulation de l'hypothalamus ne permet pas de faire remonter la calcémie à un taux normal chez l'animal parathyroïdectomisé, la stimulation sympathique n'accélère le retour à la normocalcémie après injection d'oxalate de sodium que si l'animal a ses parathyroïdes. Enfin, le contrôle humoral direct sur les parathyroïdes est prouvé et universellement admis.

Quel pourrait donc être le rôle du système nerveux central ?

Outre les effets extraparathyroïdiens, de peu d'importance et ne permettant pas d'assurer l'homéostasie calcique, le système nerveux semble pouvoir intervenir sur le fonctionnement parathyroïdien. De ce fait, il pourrait moduler son activité, comme le suggère l'accélération de la remontée calcémique après épreuve d'hypocalcémie provoquée chez l'animal normal par stimulation du sympathique cervical.

Le centre hypothalamique serait sensible au niveau de la calcémie et soumis à d'autres stimuli encéphaliques ; il stimulerait l'activité parathyroïdienne.

Il est possible que d'autres centres existent pour expliquer, en partie, le maintien de l'homéostasie calcique après destruction hypothalamique, et surtout pour rendre compte des hypocalcémies induites par des lésions organiques ou des dérèglements fonctionnels, centres stimulateurs et inhibiteurs.

Ainsi, on peut affirmer que les parathyroïdes jouissent d'une très large autonomie de fonctionnement par leur sensibilité spécifique au niveau de la calcémie. Le système nerveux central n'exerce qu'un contrôle modeste et effacé, puisque le centre calcéo-sensible n'a pas d'utilité primordiale. Dans certaines circonstances pathologiques seulement, les perturbations

encéphaliques seraient telles que le fonctionnement parathyroïdien s'en trouverait altéré.

VIII/ RÔLE DU THALAMUS

Avant de terminer ce chapître sur le système nerveux central et la régulation de la calcémie, il faut mentionner le rôle du noyau gustatoire thalamique qui influe sur la consommation de calcium du rat normal (la destruction du noyau gustatoire ne diminue pas de façon significative l'ingestion de calcium, mais celle-ci devient très variable) et parathyroïdectomisés (la destruction de ce noyau provoque une diminution de la consommation de calcium, ou plutôt supprime l'augmentation de cette consommation, ce qui entraîne chez certains de ces animaux, tétanie ou mort) (EMMERS et NOCENTI, 1967).

Le noyau gustatoire thalamique est donc renseigné sur les besoins en calcium de l'organisme et il exerce son action en contrôlant le comportement alimentaire, soit la quantité de calcium ingéré.

ROLE DE L'HYPOPHYSE DANS LA REGULATION DE LA CALCEMIE

Les travaux récents concernant le rôle de l'hypophyse et des hormones pituitaires dans la régulation du métabolisme phospho-calcique sont peu nombreux. Il n'en fut pas toujours ainsi ; et à l'hypophyse fut même attribué le contrôle des parathyroïdes par l'intermédiaire d'une parathyréostimuline, vers les années 1930-1950.

Les travaux sur les inter-relations hypophyse-parathyroïdes ne manquaient pas. Citons, pour les éliminer, les constatations anatomopathologiques et cliniques d'associations d'adénomes hypophysaires (éosinophiles et basophiles) et d'adénomes parathyroïdiens (avec éventuellement d'autres localisations adénomateuses : pancréas, surrénales...) Si ces polyadénomatoses endocriniennes n'ont pas encore reçu une explication définitive (déterminisme génétique ? origine embryonnaire commune ?) il parait peu probable que leur développement soit le résultat de leur interaction.

Les travaux expérimentaux concernant les rapports entre l'hypophyse et les parathyroïdes comportent :

I/ Des études anatomiques :

1/ Modifications de l'hypophyse après parathyroïdectomie

2/ Modifications des parathyroïdes après hypophysectomie

3/ Modifications des parathyroïdes après injection d'extraits hypophysaires.

II/ Des études chimiques :

1/ Modifications de la calcémie après hypophysectomie

2/ Modifications de la calcémie après injection d'extraits hypophysaires

I/ Etudes anatomiques :

1/ Modifications de l'hypophyse avec parathyroïdectomie

Ce furent les premiers travaux effectués.

CIMORONI (1908) constate chez le chien, 50 à 60 j : après parathyroïdectomie une hyperéosinophilie hypophysaire. Puis HARVIER et PEPERE obtiennent des résultats concordants : hypertrophie hypophysaire avec cellules intensément chromophiles et présence de vésicules de colloïde.

KIKUSAWA (1938 : rat) et VERNETTI (1939 : chien) observent une augmentation du nombre des cellules éosinophiles du lobe antérieur de l'hypophyse suivant l parathyroïdectomie. BROLIN (1948) constate une augmentation de poids de l'antéhypophyse chez les rattes parathyroïdectomisées.

2/ Modifications des parathyroïdes après hypophysectomie

Ces modifications ont été étudiées pour la première fois par SMITH (1920) chez les batraciens. Il observe une atrophie parathyroïdienne et fait la même constatation quelques années plus tard (1927) chez le rat.

Des résultats analogues sont obtenues par d'autres auteurs : KOSTER et GEESINK (1928 : chien) KOSTER (1930 : chien) WHITE (1933 : lapin) VERNETTI (1939 : chien) BAKER (1942 : singe).

HOUSSAY et SAMMARTINO notamment (1933) notent que l'atrophie des cellules se dessine vers le 5° jour en même temps qu'apparaissent des cellules éosinophiles. Ces lésions s'observent chez 66 % des chiens hypophysectomisés (et chez 10 % des témoins) ; également chez 41 % des chiens à tuber lésé, ce qui fait soupçonner aux auteurs le rôle de l'hypothalamus dans le fonctionnement parathyroïdien.

Cependant LIVON et PEYRON (1911 : chien) ASCHNER (1912 : chien) COLLIP (1934 : rat) sont incapables de démontrer une atrophie parathyroïdienne secondaire à l'hypophysectomie.

3/ Modifications des parathyroïdes après injection d'extraits hypophysaires

ANSELMINO, HOFFMAN, HEROLD (1934 : rat) HERTZ et KRANES (1934 : lapin) KEMP et MARX (1937 : souris) ANSELMINO, HEROLD et KAUFFMAN (1935 : chien) HAM et HAIST (1939 : chien) BLUMENTHAL et LOEB (1942 : cobaye) provoquent en administrant de l'extrait hypophysaire une augmentation de volume des parathyroïdes avec disparition des cellules oxyphiles, hyperplasie marquée des cellules claires. Là, encore, des constatations différentes ont été faites. THOMPSON et CUSHING (1934 : chien) et CATTANEO (1938 : lapin) ne trouvent pas d'hyperplasie parathyroïdienne.

II/ Etudes chimiques :

L'hyperfonction parathyroïdienne s'accompagnant d'une élévation de la calcémie et d'une diminution de la phosphorémie, et l'hypofonction parathyroïdienne de modifications humorales inverses, il est du plus haut intérêt d'étudier les variations de la calcémie après intervention sur l'hypophyse pour apprécier le retentissement fonctionnel sur les parathyroïdes.

1/ Après hypophysectomie

La baisse de la calcémie est rapportée par KOSTER et GEESINK (1929 : chien) EVANS (rat) CHARLES, SCHAPIRO et ZWARENSTEIN, RIDDLE et DOTTI, VERNETTI GERGELY.

Par contre HOUSSAY et MAZZOCCO (1922 : chien) MAZZOCCO (1927 : chien) GERSCHMAN (1935 : chien) MARENZI et GERSCHMAN (1934 : chien) CANNAVO et BENINATO (1935 : lapin) ne trouvent pas de modifications de la calcémie après hypophysectomie.

La calcémie est notée inchangée ou augmentée par KUSUNAKI (1927 : lapin) COLLIP (1934 : rat) JONES et SHINOWARA (1942 : rat).

Même en comparant des rats hypophysectomisés et intacts soumis à un régime sans calcium, CARNES, OSEBELD et STOERK (1943) ne trouvent pas de modifications de la calcémie ainsi qu'ANDERSSON et OESTLER (1938)

2/ Après injection d'extraits hypophysaires

ANSELMINO, HOFFMAN et HEROLD (1933 : rat et chien) notent une hypercalcémie notable et rapide (104,5 à 123 mg/l en 8 à 9h) ; cet effet disparaît chez le rat parathyroïdectomisé.

Une augmentation de la calcémie est rapportée aussi par PIROLLI (1934 : lapin) SCHAPIRO (1934 : chat) SCHAPIRO et ZWARENSTEIN (1934) GERSCHMAN et MARENZI (1935 : chien) FRIEDGOOD (1936 : cobaye et rat) RIDDLE (1936) SASAKI (1940 : lapin).

Il n'y a pas de changement de la calcémie pour PUTMAN, BENEDICT et TEEL (1928 : chien) CANNAVO et BENINATO (1935 : lapin) WALLACE (1935 : rat) CATTANEO (1938 : lapin) SNYDER et TWEEDY (1941 : rat).

Selon TEEL et WATKINS (1929 : chien) la calcémie diminue

Sur les données de leurs travaux, HOUSSAY (1936) et ANSELMINO et HOFFMAN (1941), spécialement, ont émis l'hypothèse de l'existence d'une "parathyreostimuline" d'origine hypophysaire.

Toutefois, si les constatations anatomiques ne sont pas toutes concordantes après hypophysectomie ou injection d'extraits hypophysaires, on peut se rendre compte que les discordances sont nettes dans les modifications de la calcémie. Il est impossible de dire avec certitude que l'hypophysectomie provoque une hypocalcémie et que les extraits hypophysaires entraînent une hypercalcémie.

Pour préciser les modifications du fonctionnement parathyroïdien sous l'influence de l'hypophyse, quelques travaux se basent sur le taux du phosphore sérique inorganique, considéré comme témoin de l'activité parathyroïdienne ce qui parait bien discutable.

a/ après hypophysectomie

KOBAYASHI (1931 : chien) ICHIJO (1934 : chien) CANNAVO et BENINATO (1935 : lapin) ANDERSON et OESTLER (1938 : rat) JORS et SHINOWARA (1942 : rat) LI, GESHWIND et EVANS (1939 : rat) observent une diminution de la phosphorémie.

Il n'y a pas de changement pour MAZZOCO (1927 : chien) GERSCHMAN (1931 : chien) MARENZI et GERSCHMAN (1935 : chien).

Seul VERNETTI (1939 : chien) constate une augmentation de la phosphorémie.

b/ Après administration d'extraits hypophysaires

CANNAVO et BENINATO (1935 : lapin) GERSCHMAN et MARENZI (1935 : chien) SNYDER et TWEEDY (1941 : rat) LI, GESCHWIND et EVANS (1949 : rat) signalent une hyperphosphorémie.

PUTMAN, BENEDICT et TEEL (1928 : chien) TEEL et WATKINS (1929 : chien) FRIEDGOOD et MAC LEAN (1937 : cobaye) ne notent pas de changement.

KOBAYASHI (1931 : chien) et ICHIJO (1934 : chien) trouvent une diminution du phosphore inorganique sérique.

Ces résultats sont donc opposés à ceux qu'on serait en droit d'attendre si une parathyréostimuline existait, à savoir augmentation de la phosphorémie chez l'animal hypophysectomisé, diminution de la phosphorémie par les extraits pituitaires.

Il semble donc y avoir des rapports anatomiques entre l'hypophyse et les parathyroïdes sans qu'il y ait de corrélation fonctionnelle concordante.

Résoudre ce paradoxe a été l'œuvre du suédois Nils TORNBLOM (1949) qui a envisagé le problème sous un angle différent : au lieu de poser la question : "l'hypophyse influence-t-elle les parathyroïdes qui à leur tour influencent la calcémie et la phosphorémie ?" TORNBLOM se demande si l'hypophyse augmente la phosphorémie et si cette modification de la phosphorémie provoque des modifications anatomiques parathyroïdiennes.

Il a réalisé trois types d'expériences pour apporter des éléments à l'appui de cette théorie.

1/ D'abors, il a vérifié les résultats des travaux précédents en étudiant chez le lapin les modifications à la fois anatomiques (poids des parathyroïdes) et chimiques (dosage du phosphore et du calcium sanguins chaque semaine) après hypophysectomie. L'animal est sacrifié douze semaines après l'exérèse de la glande pituitaire.

Plutôt que d'apprécier l'aatrophie éventuelle des parathyroïdes, TORBLOM trouve plus facile de vérifier les modifications de volume induites par un régime pauvre en calcium et riche en phosphore.

a/ Les lapins normaux soumis au même régime ont leur calcémie diminuée et leur phosphorémie augmentée. Le poids des parathyroïdes augmente considérablement.

b/ Chez les lapins hypophysectomisés, il n'y a pas d'hyperplasie parathyroïdienne.

c/ Il n'y a pas de différence significative de la calcémie chez les opérés et les animaux intacts. Le phosphore inorganique sérique est plus bas chez les hypophysectomisés que chez les non hypophysectomisés.

Cette première expérience met en évidence une action trophique de l'hypophysectomie sur les parathyroïdes (absence d'hyperplasie en régime pauvre en calcium et riche en phosphore) et l'absence de modification de la calcémie ; par contre l'existence d'une phosphorémie plus basse chez les hypophysectomisés.

Cette étude, qui à l'intérêt d'être globale sur le même animal, est en accord avec les données des travaux antérieurs.

2/ Ce point étant précisé, TORNBLOM met en évidence l'action du phosphore sur le fonctionnement parathyroïdien, confirmant les résultats de DRAKE, ALBRIGHT et CASTLEMAN (1937) et PIERRE, BOISSEZAN et LOMBARD (1939).

L'auteur compare la phosphorémie et la calcémie ainsi que la phosphaturie après perfusion de phosphate chez des lapins, les uns normaux, les autres thyroparathyroïdectomisés ; chez ces derniers on administre de la parathormone de telle sorte que l'équilibre phospho-calcique soit maintenu comme chez les témoins.

Chez les animaux non opérés, la perfusion de phosphate n'entraîne pas de modification de la calcémie et de la phosphorémie, alors que l'excrétion urinaire des phosphates augmente considérablement.

Chez l'animal thyroparathyroïdectomisé, il n'y a pas d'augmentation correspondante de la phosphaturie ; la phosphorémie s'élève et la calcémie baisse. Si la dose de parathormone injectée est augmentée, les modifications phospho-calciques sanguines sont moins marquées.

Ceci indique que chez l'animal normal, l'administration de phosphate a provoqué une augmentation de la secrétion parathyroïdienne, tendant à maintenir l'homeostasie phospho-calcique par l'élimination accrue de phosphates par le rein.

3/ TORNBLOM précise le rôle propre de l'hypophyse sur le métabolisme phospho-calcique.

- Chez les lapins thyroparathyroïdectomisés mis à un régime riche en calcium et pauvre en phosphore, la phosphorémie s'élève et la calcémie baisse. Si on enlève en même temps l'hypophyse, les modifications de la calcémie et de la phosphorémie sont moindres. Elles se majorent si on donne des extraits hypophysaires à ces animaux hypophysectomisés et thyroparathyroïdectomisés.

- L'hypophysectomie provoque une diminution de la phosphorémie alors que la calcémie n'est pas significativement affectée. Les effets de l'hypophysectomie sur le calcium et le phosphore sanguin sont plus prononcés chez les animaux thyroparathyroïdectomisés, de même que les effets des extraits hypophysaires qui sont plus nets chez les lapins hypophy et thyro-parathyroïdectomisés que chez les lapins uniquement hypophysectomisés.

De toutes ces données, il ressort :

a/ Que l'hypophyse et les parathyroïdes ont les effets inverses sur la calcémie et la phosphorémie et que, par conséquent, l'activité parathyroïdienne n'est pas liée directement à l'activité hypophysaire (par l'intermédiaire d'une parathyréostimuline).

b/ L'hypophysectomie et l'administration d'extraits hypophysaires provoquent une réponse des parathyroïdes tendant à modifier leur action sur la phosphorémie et la calcémie, de manière à maintenir l'homéostasie phospho-calcique.

c/ Par contre un ajustement correspondant du fonctionnement hypophysaire à la suite de la thyroparathyroïdectomie ne s'observe pas.

d/ Les parathyroïdes sont sensibles aux modifications phosphocalciques sanguines d'origine hypophysaire ; ainsi s'expliquent l'atrophie parathyroïdienne secondaire à l'hypophysectomie et l'hyperplasie parathyroïdienne secondaire à l'administration d'extraits hypophysaires.

TORNBLOM pense que ce sont les modifications de la phosphorémie qui sont en cause. Nous savons aujourd'hui que ce sont en fait les modifications concomitantes et de sens inverse de la calcémie qui influent sur le fonctionnement parathyroïdien.

e/ L'hypophyse a une action hyperphosphorémiante et hypocalcémiante. TORBLOM signale que cet effet est du à la somathormone (hyperphosphorémie des acromégales) et de l'ACTH (dans les expériences précédentes, l'extrait hypophysaire peut être remplacé par de l'ACTH, également par des extraits post-hypophysaires).

La notion importante est que le fonctionnement hypophysaire n'est pas modifié par les variations de la calcémie, et donc que cette glande n'intervient pas dans la régulation de la calcémie, dans le maintien de l'homéostasie calcique.

Travaux récents concernant l'action de l'hypophyse sur la calcémie et la phosphorémie

Nous envisagerons successivement le rôle de l'antéhypophyse (ACTH et somathormone principalement) et celui de la post-hypophyse.

I/ Rôle de l'antéhypophyse

1/ Action de l'ACTH

Les travaux ont été réalisé essentiellement chez le lapin.

NATELSON, PINCUS et RANNAZZISI (1951-1963) ont montré que des fractions de l'hypophyse de porc à activité ACTH diminuent de façon marquée la calcémie du lapin à jeun lorsqu'elles sont injectées par voie intramusculaire. Les valeurs les plus basses sont atteintes en 1h1/2, 2h1/2; et la normale est retrouvée en 5-6 heures. La calcémie peut baisser de 50%, avec manifestations tétaniques.

Il a été démontré que l'activité hypocalcémiante de ce matériel n'est pas liée à son activité ACTH ; différentes préparations d'ACTH sont étudiées : des effets hypocalcémiants identiques peuvent s'obtenir avec un effet ACTH différent ; une fraction sans activité ACTH fait chuter la calcémie.

Ces fractions ne contiennent pas de TSH, LTH, STH ou ocytocine

De plus, l'activité de ce matériel ne se fait pas par l'intermédiaire d'autres hormones ; en effet, l'adrénaline, la noradrénaline,

l'insuline, le glucagon, la cortisone, l'hydrocortisone et la corticostérone ont été testés et n'ont pas d'effet significatif sur la calcémie.

S'il semble donc exister une substance hypocalcémiante indéterminée et différente de l'ACTH, le rôle propre de l'ACTH sur la calcémie a été précisé par des travaux ultérieurs (1965).

Avec une préparation d'ACTH d'un haut degré de pureté, NATELSON, RANNAZZISI et PINCUS observent une baisse significative de la calcémie en deux heures. Le même effet est obtenu avec un polypeptide comprenant les 24 amino-acides N terminaux de l'ACTH.

Pour expliquer le fait qu'il n'existe pas de corrélation régulière entre la teneur en ACTH des préparations commerciales et leur abilité à abaisser la calcémie, il faut admettre l'existence d'autres substances hypocalcémiantes ; le fractionnement des extraits selon certaines conditions permet d'obtenir deux pics actifs dont l'un est l'ACTH.

FRIESEN (1964) a également noté que la calcémie du lapin est réduite par les préparations hypophysaires suivantes : extrait hypophysaire global, peptides I et II de ASTWOOD, ACTH purifié, α MSH et β MSH. Les valeurs minimales sont atteintes en deux heures et le retour à la normale en 4 heures. L'hypocalcémie survient malgré l'injection d'extrait parathyroïdien.

Ces préparations hypophysaires hypocalcémiantes sont extraites d'hypophyse de porc et également d'hypophyse humaine.

Quel est le mode d'action de ces préparations ?

- NATELSON, PINCUS, RANNAZZISI et FELDMAN (1965) observent en même temps qu'un qu'une hypocalcémie une augmentation de la citratémie ce qui peut expliquer une diminution du calcium ionisé et, par conséquent, les manifestations tétaniques, cliniques et électriques, observées , mais n'explique pas la diminution du calcium total.
- FRIESEN montre que parallèlement à la chute du calcium dans le sang, il existe une augmentation des acides gras libres ; le fait que le jeûne potentialise ces deux effets suggère qu'ils peuvent être reliés. Le calcium pourrait former avec les N.E.F.A. des précipités insolubles, avec chute de la calcémie.
- Il faut noter que les extraits hypophysaires ont peu ou pas d'effet chez le chien et le rat, ce qui d'une part permet d'éliminer la présence de calcitonine dans ces extraits, et d'autre part est en faveur de l'hypothèse de

FRIESEN ; en effet WOODS et KELLNER ont confirmé que la graisse de lapin est plus sensible à l'ACTH, répondant à l'action de l'hormone par un taux d'acides gras libres plus élevés.

L'action de l'ACTH a été également étudiée chez l'homme par GIORDANO CARACENI, MARUGO et SCOPINARO (1967).

15 sujets indemnes d'affections endocrino-métaboliques sont subdivisés en 3 groupes :

- groupe I : 6 sujets perfusés pendant 4 h. avec 500 ml de sérum physiologique contenant 40 u d'ACTH hautement purifié.

- groupe II : 5 sujets chez qui on injecte en I.V. rapide 40u d'ACTH.

- groupe III : 4 sujets qui reçoivent 50 mg de prednisolone en injection IV rapide.

La calcémie est dosée toutes les heures pendant 4 heures (perfusion) ou toutes les 30 mn. pendant 150 mn après l'injection.
L'ACTH en perfusion ou en injection a provoqué une réduction nette et statistiquement significative de la calcémie et également de la phosphorémie. La prednisolone n'entraîne qu'une diminution nette de la phosphorémie mais la calcémie est peu modifiée. Il est ainsi démontré que chez l'homme aussi, l'ACTH a une action hypocalcémiante indépendante de son action corticostimulante.

2/ Action de la somathormone (STH)

TORNBLOM a montré que l'hypophyse agissait sur les parathyroïdes par l'intermédiaire des modifications phospho-calciques sériques qu'elle causait.

On peut cependant se demander si la STH ne provoque pas des modifications anatomiques des parathyroïdes par son action trophique stimulante générale. C'est ce que semblent démontrer les travaux de LAWRENCE, RAISZ, O'BRIEN et AU (1965).

Ces auteurs étudient chez des rats intacts et hypophysectomisés, recevant ou non de la STH, le poids des parathyroïdes comparé au poids total

du corps et l'incorporation parathyroïdienne d'un acide aminé non métabolisé, l'acide α aminoisobutyrique, qui serait un bon indice de la fonction parathyroïdienne.

Le rapport poids des parathyroïdes/poids du corps ne change pas après hypophysectomie avec ou sans administration de STH, ce qui prouve que les variations de poids du corps et des parathyroïdes sont proportionnelles.

Au cours de ces expériences, il ne semble pas y avoir de modifications de l'activité parathyroïdienne, car le rapport entre la concentration en acide α aminoisobutyrique parathyroïdien et sérique ne varie pas. Après hypophysectomie, la calcémie ne change pas mais le taux du phosphore sérique inorganique diminue.

Quelle est l'action de la STH sur la calcémie et la phosphorémie ?

a/ Action sur la calcémie

Sous l'effet d'injections quotidiennes de STH, PRELOT et LE BAS (1967) n'observent pas de modifications de la calcémie chez le rat normal ; chez le rat parathyroïdectomisé, la calcémie baisse parfois légèrement, ce qui, à première vue, n'est pas en accord avec les données suivantes.

- GERSHBERG, HECHT et JAVIER (1967) ont utilisé une méthode plus sensible, à savoir la remontée de la calcémie après hypocalcémie provoquée par injection d'EDTA chez l'homme. Ils dosent la calcémie et la phosphorémie avant la perfusion d'EDTA et après (1,2,4 et 6h) ; puis ils injectent 10mg de STH par jour en I.M. pendant trois jours et réalisent une nouvelle hypocalcémie provoquée.

Ils trouvent ainsi qu'après STH, la baisse de la calcémie est moins marquée et le retour à la normale plus rapide.

- NADARAJAH et Coll. (1968) ont étudié le métabolisme phosphocalcique de 78 acromégales avant et après traitement par l'implantation d'yttrium radioactif

. Avant traitement 16 % des malades ont une calcémie à la limite supérieure de la normale. Chez la moitié, la calcémie revient à la normale après traitement alors que chez les autres l'hypercalcémie persiste, due à un hyperparathyroïdisme prouvé ou probable.

. Une diminution de la calcémie est notée après guérison de l'acromégalie,

même ches les sujets normocalcémiques, ce qui suggère une tendance générale à une élévation du taux de la calcémie dans l'acromégalie.

Le bilan calcique est normal chez neuf patients étudiés ; la captation osseuse de Calcium 47 est élevée ainsi que le pool miscible du calcium. Ces modifications disparaissent après destruction radioactive de l'adénome éosinophile.

MOLINATTI et Coll. (1961) trouvent également chez 6 de leurs 13 acromégales une calcémie élevée qui revient à la normale après traitement.

b/ Action sur la phosphorémie

La somathormone augmente la phosphorémie du chien privé de parathyroïdes (CORVILAIN et ABRAMOW 1964) ou du rat hypophysectomisé et parathyroïdectomisé (ENGFELDT 1950).

PRELOT et LE BOS constatent que chez la ratte parathyroïdectomisée, la phosphorémie déjà élevée s'élève encore sous STH, sans épuisement de l'effet, alors que chez la ratte normale, si la STH augmente la phosphorémie de façon significative, augmentation maximale en 8 à 14 j, la phosphorémie revient ensuite à la normale en dépit de la continuation du traitement et de l'augmentation de la dose journalière de STH.

NADARAJAH et Coll., contrairement à l'opinion d'ALBRIGHT et REIFENSTEIN (1948) selon laquelle la phosphorémie est habituellement et définitivement élevée dans l'acromégalie, et en accord avec MOLINATTI et Coll. (1961) et GORDON (1962) ne trouvent une élévation du phosphore inorganique sérique que chez 20% de leurs malades.

c/ Discussion

La STH et la parathormone ont une action opposée sur la phosphorémie et de ce fait, l'hypothèse d'une stimulation directe de la secrétion parathyroïdienne par la STH est à rejeter.

GERSHBERG et Coll., pour expliquer leur constatation sur l'action de la STH dans l'hypocalcémie provoquée, proposent une action directe de la STH sur l'os, par stimulation du métabolisme du collagène avec formation d'une matrice collagène jeune d'où les sels de calcium seraient facilement

libérés en réponse à une hypocalcémie. Ils proposent également une éventuelle action de la STH sur la calcitonine.

NADARAJAH émet l'hypothèse d'une augmentation de la fraction complexée du calcium par l'augmentation de la citratémie induite par la STH (HENNEMAN et HENNEMAN, 1960).

En fait, il semble bien que nous soyons devant le problème qu'à résolu TORBLOM :

a/ Chez l'animal normal, la STH augmente la phosphorémie ; cet effet s'épuise (ce qui explique les constatations de NADARAJAH chez les acromégales).

La STH ne modifie par la calcémie (HENNEMAN 1960 ; DAUGHADAY et PARKER, 1965 ; PRELOT et LE BOS) ; chez l'acromégale, on note une tendance à l'élévation de la calcémie.

b/ Chez l'animal parathyroïdectomisé, la STH augmente la phosphorémie de façon durable et la calcémie baisse parfois.

c/ Il apparaît donc que les effets de la STH sont modifiés par la présence des parathyroïdes qui maintiennent la calcémie à un niveau normal ou un peu haut et qui diminuent la phosphorémie.

On peut envisager la séquence suivante : STH → légère hypocalcémie (en partie due à l'élévation de la phosphorémie, en partie due à une augmentation de la calciurie par la STH) → stimulation des parathyroïdes → sécrétion de parathormone augmentée → augmentation de la clearance du phosphore et diminution de la phosphorémie, tendance à l'élévation de la calcémie et dans certains cas hyperparathyroïdisme secondaire (voire même tertiaire?).

II/ Rôle de la post-hypophyse

TORNBLOM a signalé chez le lapin que les extraits hypophysaires à action hyperphosphorémiante et hypocalcémiante peuvent être remplacés par des extraits de post-hypophyse.

Ceci nous amène à envisager le rôle de la neuro-hypophyse dans le contrôle de la calcémie.

ZILELI et Coll. (1968) a fait une étude sur les rats en leur injectant des extraits hypophysaires de cobaye, extraits de lobe antérieur et

de lobe postérieur ; il ne constate d'hypocalcémie significative qu'avec les extraits d'antéhypophyse.

Toutefois, chez le lapin, NATELSON, PINCUS et RANNAZZISI (1965) ont confirmé les résultats de TORNBLOM.

La vasopressine synthétique diminue la calcémie, ainsi que la citratémie.

Des extraits acides de post-hypophyse de porc avec activité vasopressinique entraînent une chute plus marquée de la calcémie et une élévation de la citratémie. Ceci suggère qu'il existe une substance hypocalcémiante différente de la vasopressine dans la post-hypophyse.

Il pourrait s'agir du peptide II d'ASTWOOD qui est très abondant dans le lobe postérieur de l'hypophyse et dont on a vu précédemment les propriétés hypocalcémiantes (FRIESEN).

MOODIE (1968) s'est attaché aux effets des hormones post-hypophysaires chez la brebis (extrait de post-hypophyse ocytocine et vasopressine). Il rapporte que la vasopressine diminue l'absorption calcique intestinale à la différence de l'ocytocine, mais il n'observe pas de modifications significatives de la calcémie.

Conclusion

Plusieurs constatations s'imposent à la fin de cette étude sur les effets de l'hypophyse sur le métabolisme phospho-calcique :

1/ Avant toute chose, l'absence de stimulation directe des parathyroïdes par une hormone hypophysaire, ainsi que l'a bien démontré N.TORNBLOM les parathyroïdes ne faisant que s'opposer aux modifications de la calcémie provoquées par les hormones hypophysaires.

2/ L'absence de rôle régulateur vrai de l'hypophyse sur la calcémie. L'hypophyse ne supplée pas les parathyroïdes, lorsque celles-ci sont enlevées, dans le maintien de l'homeostasie calcique.

3/ L'action hypocalcémiante des hormones hypophysaires, action accessoire de ces hormones.

La STH, l'ACTH, la vasopressine font baisser la calcémie, de même que des fractions polypeptidiques mal définies chimiquement.

Les hormones hypophysaires ont une action inverse de celle de la parathormone, et de ce fait entretiennent un certain degré de fonctionnement des parathyroïdes.

4/ La variabilité des effets des hormones hypophysaires selon l'animal d'expérience testé. Le lapin y semble très sensible et il faut noter qu'il s'agit de l'animal que la majorité des auteurs a utilisé, ce qui incite à une certaine prudence dans l'extrapolation des résultats à tous les animaux.

RÔLE DE L'EPIPHYSE DANS LA REGULATION DE LA CALCEMIE

Ni siège de l'âme (DESCARTES) ni organe involué et résiduel, l'épiphyse est une glande endocrine dont le rôle a été longtemps méconnu.

Les principales sécrétions sont la sérotonine et son dérivé la mélatonine ; elle synthétise cette dernière en exclusivité car elle est le seul organe à posséder l'enzyme nécessaire : l'hydroxyindole-O-methyl transférase (HIOMT). La sérotonine est synthétisée le jour et la mélatonine la nuit, l'activation enzymatique (notamment de l'HIOMT) étant sous l'influence de la lumière.

L'innervation de l'épiphyse n'est pas encore parfaitement connue : il existe une innervation sympathique certaine, mais on ne sait pas encore si des fibres nerveuses relient les habenulae et l'épiphyse, les habenulae ayant des relations fondamentales avec des structures de premier plan, et essentiellement le rhinencéphale (qui fournit la plupart de ses informations à l'hypothalamus). Si tel était le cas se trouverait réalisé un complexe épithalamo-épiphysaire comparable au complexe hypothalamo-hypophysaire et d'action opposée : en effet, les données admises par la majorité des auteurs sont une activité freinatrice sur les fonctions gonadiques et thyroïdiennes.

Cette glande, dont l'existence physiologique est désormais admise, jouerait-elle un rôle dans la régulation de la calcémie ?

Les données de la littérature sont peu abondantes à cet égard et les résultats des expériences discordants.

---

* Je remercie vivement le Dr. GUELFI pour son aide.

I/ Mise en évidence d'une action stimulante

Une telle action stimulante sur les parathyroïdes ressort des travaux des auteurs hongrois : J. KISS, D. BANHEGYI et G. CSABA (1969).

Ils ont réalisé leurs expériences sur des rats qu'ils divisent en deux groupes : 10 rats épiphysectomisés et 10 rats de contrôle opérés mais sans épiphysectomie. Ils utilisent des méthodes isotopiques.

Dans un premier temps, douze semaines après l'intervention, ils injectent du phosphore 32 qu'ils dosent ensuite dans le sang et les urines.

Dans un second temps, ils injectent de la méthionine marquée au tritium (H^3-Methionine) et ils sacrifient les animaux 24 heures plus tard ; ils font une étude de l'incorporation de la H^3-Methionine dans les parathyroïdes.

La même expérience est réalisée avec deux autres groupes de rats normaux et épiphysectomisés subdivisés en deux sous-groupes dont l'un reçoit un régime équilibré et l'autre un régime carencé en calcium.

L'étude du P_{32} est motivée par l'influence de la secrétion parathyroïdienne sur le taux de la phosphorémie par l'intermédiaire de son élimination rénale.

La H^3-methionine est choisie comme indicateur de l'activité parathyroïdienne car la méthionine est un des constituants essentiels de la parathormone et car les parathyroïdes semblent avoir une plus grande affinité pour la méthionine que les organes voisins (ce qui est utilisé dans la scintigraphie parathyroïdienne à la sélénométhionine).

Dans la première expérience, l'activité sanguine du P_{32} est plus haute chez les épiphysectomisés et elle devient identique dans les deux groupes au bout de 8 heures. L'activité urinaire du P_{32} est constamment plus basse chez les épiphysectomisés.

Dans la deuxième expérience, l'activité H^3 et la densité des grains (autoradiographie) dans les parathyroïdes sont plus basses, de façon statistiquement significative, chez les rats épiphysectomisés.

Par ailleurs, chez les rats de contrôle, ceux qui ont un régime pauvre en calcium ont une activité parathyroïdienne plus importante.

Chez les pinéalectomisés : l'élévation de l'incorporation de la H^3-méthionine chez les rats carencés en calcium est significativement plus

faible que chez les témoins.

L'incorporation est plus forte chez les pinéalectomisés sans calcium que chez les pinéalectomisés avec calcium.

L'incorporation est la même chez les pinéalectomisés sans calcium et les rats de contrôle avec calcium.

Ces résultats montrent donc que l'épiphysectomie diminue la fonction parathyroïdienne.

La calcémie règle l'activité parathyroïdienne et, de fait, cette activité est plus forte chez les animaux carencés en calcium.

Mais l'augmentation de l'activité parathyroïdienne chez l'animal pinéalectomisé et soumis à un régime pauvre en calcium, si elle existe, est bien moindre que celle observée chez le rat témoin, et elle n'atteint que le taux de l'animal témoin soumis à un régime normal, et la différence d'activité en cas de régime différent est moins forte chez les épiphysectomisés ; le rôle de la glande pinéale est donc encore plus net en cas de stimulation des parathyroïdes par la diminution de la calcémie.

Les auteurs discutent le mécanisme d'action de l'épiphyse sur les parathyroïdes : indirect par l'intermédiaire de l'hypophyse, ou direct puisqu'on ne connait pas de parathyréostimuline.

II/ Mise en évidence d'une action inhibitrice

Ce sont les auteurs yougoslaves : R. MILINE et R. KRSTIC (1966) qui soutiennent cette hypothèse sur les données de leurs travaux anatomiques.

Ils utilisent aussi des rats qu'ils sacrifient trois semaines ou deux mois après l'épiphysectomie, ou à qui ils administrent de l'extrait aqueux de glende pinéale et de la mélatonine.

1/ Après épiphysectomie

3 semaines après, ils observent au niveau des parathyroïdes une structure microlobulaire et des cellules sombres en hypertrophie et hyperplasie.

2 mois après, les cellules claires sont également hyperplasiques. Il y a donc hypertrophie et hyperplasie des cellules parathyroïdiennes, avec

hypertrophie de leur noyau, del'appareil de GOLGI, augmentation en nombre des mitochondries et des grains de sécrétion, et dilatation des espaces intercellulaires et subendothéliaux.

2/ Après administration d'extrait de glande pinéale

Les glandes parathyroïdes sont de volume moindre et de structure trabéculaire ; la capsule et les cloisons conjonctives sont épaissies, le réseau capillaire est moins prononcé ; le nombre des cellules glandulaires par unité de surface du parenchyme est diminué.

Il y a atrophie des parathyréocytes, débutant au niveau des cellules sombres, avec diminution du volume nucléaire, vacuolisation du noyau et du cytoplasme.

3/ L'administration de mélatonine

Induit les mêmes modifications que l'extrait de glande pinéale.

KRSTIC confirme ces données dans des travaux ultérieurs (1967-1968) Il constate que la concentration de leucylaminopiptidase augmente après épiphysectomie et diminue après administration d'extrait épiphysaire.

Il observe, par des études en microscopie électronique, l'hypertrophie des organelles cellulaires (mitochondries, réticulum endoplasmique et appareil de GOLGI) dans les cellules parathyroïdiennes de rats sacrifiés trois semaines après épiphysectomie (1966).

Il a montré en 1964 que le taux du calcium sanguin chez les rats épiphysectomisés est élevé (109,5 mg/l contre 92,4 mg/l chez les témoins).

III/ Absence d'action de l'épiphyse

WIEDERANDERS et EVANS (1967) n'étudient pas les parathyroïdes, mais uniquement la calcémie. Ils ne constatent pas de modification de celle-ci chez les rats pinéalectomisés par rapport aux rats témoins.

MENIGOT, GAILLARD et THIEBLOT (1970) se sont intéressés à l'influence de la pinéalectomie sur le métabolisme calcique chez le rat ; ils ne

mentionnent pas de variation de la calcémie, mais signalent que la quantité de calcium absorbée est inchangée, que l'excrétion urinaire et fécale sont nettement diminuées, que le renouvellement de l'os et la masse recristallisable sont augmentés. La glande pinéale interviendrait donc dans le métabolisme calcique au niveau de l'os ; le mécanisme n'est pas encore élucidé : action directe ou indirecte (par la variation des sécrétions hormonales androgènes ?)

IV/ Discussion

On voit qu'il est impossible devant des travaux aussi peu nombreux et aux résultats aussi contradictoires, de se faire une opinion sur le rôle éventuel de l'épiphyse dans la régulation de la calcémie ; il est impossible de dire si ce rôle existe et dans quel sens la glande pinéale influence la calcémie. Peut-être des études ultérieures parviendront-elles à donner une réponse à ces questions.

ETUDE DE LA CALCEMIE DE PATIENTS ATTEINTS D'UNE AFFECTION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

ETUDE DE LA CALCEMIE DE PATIENTS HOSPITALISES POUR UNE AFFECTION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

D'après la revue de la littérature, il apparaît que les affections du système nerveux central s'accompagnent exceptionnellement d'une élévation de la calcémie au-dessus des limites physiologiques, puisqu'on ne recueille que trois cas pathologiques : 1 glioblastome, 1 méningiome, 1 hémorragie méningée.

Nous avons donc entrepris de noter la calcémie des malades hospitalisés dans un service de neurologie, non seulement pour des tumeurs ou des accidents hémorragiques méningés, mais aussi pour toute affection du système nerveux central, eu égard au rôle possible de ce système nerveux central dans la régulation de la calcémie.

Les dosages ont été effectués à l'aide de l'auto-analyseur technicon ; les limites de la normale indiquées pour cette méthode sont de 90 mg/l pour la limite inférieure et de 110 mg/l pour la limite supérieure, donc avec un écart plus important que celui qui est donné habituellement par les auteurs (de 90 ou 95 mg/l à 105 mg/l). Compte-tenu de ce fait, il nous a paru opportun de ne pas considérer uniquement les chiffres franchement pathologiques (>110 mg/l) mais également les calcémies élevées, comprises entre 105 et 110 mg/l. En effet, il nous semble qu'une calcémie discrètement augmentée peut se trouver dans cette tranche considérée comme normale, car des variations pathologiques pourraient s'observer dans cet intervalle de 20 mg de normalité, et ne pas apparaître. Si une calcémie à 90 mg/l et une calcémie à 110 mg/l sont normales, il est bien évident qu'elles n'ont pas la même signification et qu'entre les valeurs pathologiques, il existe des variations dans les limites physiologiques dont il faut tenir compte.

Une telle attitude est sugérée aussi par le fait que les calcémies des trois observations rapportées sont peu élevées : 105 mg/l pour le

glioblastome de VIGNON, 120 mg dans le service du Dr. LIEVRE pour l'hémorragie méningée, hypercalcémie du méningiome où la vitamine D joue son rôle.

Certains patients ont eu plusieurs dosages, d'autres (la majorité) un seul ; ce fait, joint aux variations individuelles dans le temps de la calcémie ne permet pas de faire d'étude statistique valable (les moyennes individuelles cachant une possible hypercalcémie transitoire, et les moyennes globales de toutes les mesures étant faussées par le nombre inégal de dosages selon les patients.

Les mesures ont été effectuées chez 208 malades (275 dosages de la calcémie) dont 99 hommes de 11 à 83 ans (moyenne : 51 ans) et 109 femmes de 16 à 82 ans (moyenne : 54 ans).

Ces malades se répartissent en 3 groupes pathologiques principaux, d'importance inégale.

1/ Pathologie tumorale : 53 cas (25,4 %)
2/ Pathologie vasculaire : 38 cas (18,3 %)
3/ Autre :117 cas (56,3 %)

Les trois groupes principaux se subdivisent de la façon suivante :

I. Pathologie tumorale : 53 cas (25 hommes et 28 femmes)

A/ Tumeurs intracraniennes : 51 cas
1/ Gliomes : 24 cas
a/ glioblastomes : 20 cas
b/ Astrocytomes : 3 cas
c/ Oligodendrogliome 1 cas
2/ Méningiomes : 6 cas
3/ Neurinomes : 1 cas
4/ Tumeurs hypophysaires : 2 cas
5/ Craniopharyngiome : 1 cas
6/ Tumeurs plus rares (et de classement difficile) : 3 cas
a/ 1 hémangioblastome
b/ 1 kyste arachnoïdien

c/ 1 hématome spontané (entrant dans le cadre des tumeurs prises au sens large de lésion expansive).

7/ Métastases : 10 cas

a/ Sein : 3
b/ Utérus : 1
c/ Poumon : 1
d/ Rein : 1
e/ Pandréas : 1
f/ Origine inconnue : 3

8/ Tumeurs de nature indéterminée : 4 cas

B/ Tumeurs intrarachidiennes : 2 cas

1/ Méningiome : 1 cas
2/ Neurinome : 1 cas.

Les calcémies mesurées dans ce groupe ont été :

- pathologiques (> 110 mg/l) dans 2 cas : 2 glioblastomes (C. PET... 114 mg/l ; E. SAN... 114 mg/l), soit dans un globlastome sur dix.
- élevées (≥ 105 mg/l) dans 11 cas :

a/ 3 glioblastomes :

. A DUS... 106 : (mais la calcémie baisse alors que l'état clinique s'aggrave)
. R. POR... 105
. H. TUA ... 106 (on observe à 2 dosages successifs une élévation de la calcémie, ce qui donnerait plus de valeur à ce chiffre, contrairement au 1er cas).

b/ 2 méningiomes :

. J.C. PET... 108 (avec une calcémie à 93,4 mois après l'intervention)
. D. VIG... 106 (avec une calcémie de 93 après l'intervention).

c/ 1 Neurinome

. J. TES... 110 (nous n'avons malheureusement pas de dosage post-opératoire)

d/ 1 craniopharyngiome

. M. HI... 106 (les dosages effectués ultérieurement, après chirurgie et cobaltothérapie, ont été moins élevés)

e/ 1 Hématome spontané

. L. ROC... 107 - 106 - 105 (3 chiffres élevés, même après l'intervention)

f/ 3 Métastases

. P. REN... 109 (poumon, les 4 chiffres suivants sont plus bas alors que l'hypertension intra-cranienne diminue).

. E. SAP... 105 (pancréas)

. L. DEW... 106 (rein ; calcémie à 100 mg après l'exérèse de la métastase)

En résumé sur un total de 53 malades, il a été trouvé une calcémie supérieure à 110 mg/l deux fois, confirmée par des dosages ultérieurs, et une calcémie comprise entre 105 et 110 mg/l onze fois, soit une calcémie supérieure ou égale à 105 mg/l dans 24,5 % des cas (ce que ne reflète pas la moyenne globale faite à titre indicatif : 100 mg/l pour l'ensemble des tumeurs et également pour les glioblastomes qui ont aussi un pourcentage de 25 % de calcémie ($\geq$105 mg/l).

Il est intéressant de comparer les calcémies observées au cours des tumeurs malignes, primitives, secondaires, et des tumeurs bénignes, bien qu'il soit difficile de définir la malignité d'une tumeur cérébrale.

Nous regrouperons :

- dans le groupe des tumeurs malignes primitives (ou à potentiel malin) : glioblastomes, astrocytomes, oligodendrogliomes.
- dans le groupe des tumeurs bénignes : méningiomes, neurinomes, tumeurs hypophysaires, craniopharyngiomes, hémangioblastomes , kystes anachnoïdien hématome spontané.

Nous obtenons les résultats suivants :

	T. bénignes	T. malignes primitives	Métastases
Nombre de cas.	13	24	10
Ca > 110	0	2	0
105 ≤ Ca < 110	5	3	3
Ca ≥ 105	5	5	3
% de calcémie ≥ 105	38 %	20 %	30 %

Nous allons maintenant rapporter les deux observations d'hypercalcémies accompagnant des glioblastomes.

OBSERVATION III

M. PET... Christian, 25 ans, agent d'exploitation aux P.T.T. se plaint de céphalées depuis janvier 1970, d'abord transitoires, puis permanentes. Des radiographies du crâne, fond d'œil , électroencéphalogramme sont fait durant l'année 1970 et sont normaux.

En octobre 1971, devant la persistance et l'augmentation d'intensité des céphalées, le malade consulte un neurologue qui conclut à des céphalées psychogènes (douleurs vagabondes, dysesthesies du vertex, etc...) et prescrit du niamide. Le fond d'œil est normal.

Malgré ce traitement, les céphalées ne disparaissent pas, sont permanentes avec des paroxysmes survenant à n'importe quel moment de la journée. De plus survient une baisse de l'acuité visuelle et l'ophtalmologiste consulté découvre une stase au fond d'œil , plus nette à droite.

Le malade est alors hospitalisé le 24/1/72 dans le service du Pr. BOUDIN à la Salpétrière. La stase papillaire bilatérale est confirmée et une névrite optique par I.M.A.O. est éliminée.

L'examen neurologique et somatique, est strictement normal. Le champ visuel notamment est conservé. Des examens complémentaires sont pratiqués.

1/ E.E.G. (Dr. MASSON) : tracé montrant des perturbations discrètes et diffuses des rythmes cérébraux qui sont beaucoup trop richez en rythme théta. Il montre, en outre, une assymétrie postérieure qui apparaît surtout sous hyperpnée avec de discrets signes de souffrance à droite où la composante théta est plus importante surtout en regard de la région occipitale et où la réponse à la stimulation lumineuse intermittente est moins bonne.

2/ Gammaencéphalogramme (Dr. JACQUINOT) : il met en évidence un net et important foyer d'hyperactivité bien limité, occipital droit paramedian sustentoriel. Il peut s'agir d'un méningiome.

3/ L'Artériographie carotidienne droite : montre un écartellement postérieur en faveur d'une tumeur occipitale. Il n'y a pas d'injection de néovaisseaux.

Le malade est transféré dans le service du Pr. CARON à l'Hôpital Henri-Mondor le 31/1/72, et opéré le 11/2/72.

C.R.O (Pr. CARON): anesthésie générale sous intubation et S.F.4.
Scalp arciforme occipital droit à concavité inférieure, longeant la ligne médiane - Volet. Ouverture durale. La tumeur affleure au cortex.

Il s'agit non pas d'un méningiome, mais d'un gliome (astrocytome probablement).

Celui-ci affleure largement au cortex occipital droit, en regard du pôle occipital.

Coagulation-section des bords tumoraux, clivage des bords tumoraux ; exérèse macroscopiquement totale en un temps du tissu tumoral ; celle-ci amène à ouvrir la corne temporo-occipitale, immédiatement en arrière du carrefour. En avant la tumeur ne se propage pas jusqu'au thalamus.

La résection macroscopique est satisfaisante. Bonne hémostase. Drain cavitaire. Sutures durales. Drain épidural. Fixation du volet. Crins sous le scalp. Suture en deux plans.

Volume tumoral : une petite orange.

Examen anatomo-pathologique (Pr. Agr. J. POIRIER) : il s'agit d'une tumeur astrocytaire maligne faite de plages d'astrocytes protoplasmiques et gémistrocytiques à noyaux irréguliers souvent monstrueux et avec quelques mitoses. Il existe des plages nécrotiques et hémorragiques ainsi que de la prolifération endothéliale capillaire.

Conclusion : glioblastome

Le malade revient à la Salpétrière du 25 au 19/2/72. Au fond d'œil l'œdème a diminué. Il existe une hémianopie latérale homonyme gauche.

Au cours de la première hospitalisation, des anomalies de la calcémie ont été constatées :

Le 25/1/72 (technicon) : la calcémie est à 114 mg/l. La protidémie est modérément élevée : 80 g/l (N de 60 à 75 g/l) avec une albuminémie.

normale : 45 g/l (N : de 35 à 50 g/l). L'urée est normale : 0,32 g/l.

Un bilan phospho-calcique est effectué le 28/1/72 dans le laboratoire du service du Dr. LIEVRE : *

- Calcémie : 104 mg/l (N de 93 à 103 mg/l)
- Phosphorémie : 32 mg/l
- Calciurie : 52 mg/24h. (174 mg/l - diurèse : 300 ml/24 h. ?)
- Clearance du phosphore légèrement élevée : 13 ml/mn, mais avec une clearance de la créatinine également augmentée : 150 ml/mn, et le taux de réabsorption tubulaire du phosphore est normal : 91,4 %.

Entre ces deux dosages, le malade a reçu 500 cc de serum glucosé hypertonique à 10 % et 500 cc. de mannitol à 10 % (ce traitement a pu faire diminuer la calcémie en augmentant la calciurie).

Après l'intervention chirurgicale, le bilan s'est normalisé.

Technicon : Calcémie : 98 mg/l (Protidémie : 69 g/l. Albuminémie : 37 g/l. Urée : 0,26 g/l.

Labo. Dr. LIEVRE : Calcémie : 100 mg/l
Phosphorémie : 38 mg/l
Calciurie des 24 h. : 479 mg (272 mg/l. Diurèse : 1,91.)

* Je remercie vivement Monsieur A. PIAUGER qui a effectué ces dosages, pour sa compétence et son amabilité.

OBSERVATION IV

Monsieur Emile SAN ..., 62 ans, a quelques céphalées en septembre 1971, puis apparaissent vers la fin du mois de novembre 1971 une aphasie de WERNICKE et une hémiparésie droite d'installation progressive.

Le malade entre dans le service du Pr. BOUDIN le 7/12/71 où l'examen retrouve les signes précédents, plus une hémianopsie latérale homonyme droite. Il n'y a pas de stase au fond d'œil.

E.E.G. (6/12/71) : tracé altéré montrant des signes de souffrance importants, hémisphériques gauches, à maximum temporal, qui ont tendance à diffuser au-delà de la ligne médiane et qui se bilatéralisent en avant à la région frontale du côté opposé. Ils sont entrecoupés de quelques anomalies paroxystiques qui se bilatéralisent assez fréquemment et se présentent sous forme de bouffées delta ou théta monomorphes un peu pointues.

Le gammaencéphalogramme et l'artériographie carotidienne gauche confirment la présence d'une néoformation temporale gauche.

- gamma encéphalogramme : (7/12) :important foyer d'hyperactivité temporal gauche sous cortical (Dr. JACQUINOT)
- Artériographie (7/12) : volumineux glioblastome temporal gauche antérieur et moyen ; masse tumorale refoulant le sylvienne en haut et en dedans, avec présence de néovaisseaux. (Dr. CASSAN).

Monsieur SAN ... est opéré le 15/12/71 par le Dr. Le BESNERAIS.

C.R.O. : volet ostéo-musculaire temporal gauche rasant la base.
incision antérieure de la dure-mère.
on découvre une énorme tumeur qui envahit toute la pointe du lobe

temporal. Il s'agit manifestement d'un ghoblastome.

On arrive à retirer la majeure partie de la tumeur en respectant la région temporale basse et le pied de P_3.

Hémostase minutieuse de la cavité opératoire.

Drain de Penrose intra-cavitaire. Fermeture de la dure-mère. Drain extra-dural. Fixation du volet. Suture cutanée habituelle.

Examen anatomo-pathologique : astrocytome essentiellement fibrillaire sans signe évoquant la malignité. (Pr. Agr. POTET).

L'évolution va malheureusement confirmer l'impression défavorable de la constatation opératoire.

On note dans un premier temps une nette amélioration : récupération totale du déficit moteur et visuel, partielle de l'aphasie.

Puis vers le 7/2/72 réapparait le tableau initial avec hypertension intracranienne (céphalées fronto-temporales gauches, obnubilation) .

Le malade est réhospitalisé le 14/2 ; il existe un œdème papillaire modéré ; l'E.E.G. est très perturbé , l'écho-médian déplacé de 4-5mm vers la droite.

Il s'agit donc d'une récidive du glioblastome.

Le malade reçoit d'abord des solutés hypertoniques (1l de sérum glucosé hypertonique à 10 % plus 1l de mannitol à 10 % plus 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone) du 15 au 22/2 ; puis il est mis au traitement anti-œdème et anti-tumoral du Dr. B. WEIL (vasopressine + hydrocortisone) à partir du 7/3. On note une légère amélioration clinique.

La calcémie est perturbée.

Le 7/12/71, lors de la première hospitalisation, le technicon donne déjà un chiffre élevé, mais dans les limites de la normale : 109 mg/l

Nous n'avons pas de chiffre post)opératoire immédiat.

Au cours de la seconde hospitalisation, l'hypercalcémie se confirme:

21/2 : 118 mg/l (technicon)

1/3 : calcémie : 117 mg/l (Laboratoire du Dr. LIEVRE)
phosphorémie : 34 mg/l

7/3 : calcémie : 118 mg/l (Labo. Dr. LIEVRE)

8/3 : calcémie : 113 mg/l (technicon).

II/ Pathologie vasculaire 38 cas (23 hommes et 15 femmes)

On distingue deux groupes principaux : - malformations vasculaires
- pathologie vasculaire ischémique.

A/ Malformations vasculaires : 7 cas

a/ Sans hémorragie méningée : 4 cas
- 1 anévrysme carotidien
- 3 anévrrysmes artéro-veineux

b/ Avec hémorragie-méningée : 3 cas
dont deux anévrysmes artériels visualisés par l'artériographie.

B/ Pathologie vasculaire ischémique

Sur les résultats des calcémies, il nous a paru intéressant de séparer les accidents aigus, avec déficit neurologique permanent, de l'insuffisance circulatoire chronique, et dans le premier groupe de distinguer la pathologie du territoire carotidien de celle du territoire vertébro-basilaire.

1/ Accidents aigus : 18 cas

a/ Affectant le territoire de la carotide interne : 12 cas
La moyenne effectuée à titre indicatif est de 94 mg/l.

b/ Affectant le territoire vertébro-basilaire : 6 cas
Moyenne : 100 mg/l.

2/ Insuffisance circulatoire chronique : 13 cas
Moyenne : 96 mg/l.

Dans ce groupe, l'insuffisance circulatoire est le plus souvent globale.

Il n'a été noté dans ce groupe de pathologie vasculaire que deux cas où la calcémie était élevée.

- Un anévrysme cirsoïde de la tête du noyau coudé droit (Y. CAU - 107 mg/l). Nous n'avons pas le taux de la calcémie après l'intervention.
- Une ischémie bulbo-protubérantielle (A. MET - 110 mg/l) ; la calcémie est élevée une semaine après le début, puis elle baisse progressivement alors que l'état clinique est fluctuant et va même s'aggraver (décès).

Aucune des 3 hémorragies méningées ne s'accompagnait d'hypercalcémie. Il faut noter que la souffrance aigüe du cerveau irrigué par la carotide interne est associée le plus souvent à une calcémie à la limite inférieure de la normale, la moyenne effectuée sur 25 mesures étant de 94 mg/l, alors que la souffrance aigüe dans le territoire vertébro-basilaire s'accompagne de chiffres plus élevés (moyenne sur dix dosages : 100 mg/l) et qu'un des patients a même une hypercalcémie transitoire.

Donc, dans ce groupe, une calcémie a été trouvée élevée deux fois sur un total de 38 malades, soit dans 6 % des cas.

III/ Affection du système nerveux central (ni tumorales, ni vasculaires) : 117 cas.

Ce troisième chapitre est dominé par deux affections :

- Sclérose en plaques : 31 cas
- Maladie de Parkinson : 34 cas.

que nous replacerons dans leur cadre nosologique respectif. On peut distinguer :

A/ Maladies infectieuses et inflammatoires : 37 cas

1/ Maladies infectieuses : 5 cas

- 3 méningites : - 1 cérébrospinale
  - 1 lymphocytaire
  - 1 puriforme aseptique.
- 1 encéphalite.
- 1 arachnoïdite opto-chismatique.

2/ Maladies inflammatoires et démyélinisantes : 32 cas

- Sclérose en plaque : 31 cas
- Maladie de SCHILDER : 1 cas.

- La moyenne globale est de 98 mg/l
- Trois fois la calcémie est élevée, mais elle ne dépasse jamais 110 mg/l. (J.L. ROU ... 107 ; M.T. SAL... 106 ; Y. TOP... 105). Un de ces cas doit être éliminé car une hyperprotidémie avec hyperalbuminémie s'associe à l'élévation calcémique.

Donc, deux calcémies hautes sur 37 malades, soit 5 % des cas. (6% des S.E.P.)

B/ Affections dégénératives et hérédo-dégénératives : 53 cas

1/ Maladie de Parkinson : 34 cas
2/ Chorée de Huntington : 3 cas
3/ Torticolis spasmodiques : 1 cas
4/ Dyskinésie bucco-linguale : 1 cas
5/ Maladie de Charcot à forme bulbaire : 1 cas
6/ Atrophie corticale : 7 cas.
7/ Atrophie cérébelleuse : 2 cas
8/ Atrophie olivo-porto-cérébelleuse : 2 cas
9/ Hérédo-dégénération spino-cérébelleuse : 2 cas.

Une calcémie anormalement haute n'a été trouvée que dans la maladie de Parkinson, et chez quatre sujets.

M. THE... 105
J. COU... 106-99
J. CRO... 107-108
A. DEM... 108-105

Dans ce dernier cas, un dosage a été effectué dans le laboratoire du Dr. LIEVRE et l'élévation de la calcémie n'a pas été retrouvée.

Une calcémie haute se rencontre dans quatre cas sur 53, soit dans 7,5 % des cas et chez 4 Parkinson sur 34, soit chez 12 % des sujets atteints de maladie de Parkinson. La moyenne globale de la calcémie dans cette maladie est de 98 mg/l.

C/ Affections liées à des troubles carentiels : 5 cas

- 2 névrites optiques retro-bulbaires alcoolo-tabagiques
- 3 encéphalopathies carentielles.

Aucune élévation de la calcémie, n'a été notée dans ce groupe.

D/ Comitialité essentielle : 13 cas

Il n'y a pas d'hypercalcémie et la moyenne globale est de 96 mg/l

E/ Autres affections : 9 cas

Démences artériopathiques : 2 cas (qui trouveraient aussi leur place dans la pathologie vasculaire)

Algie vasculaire de la face : 1 cas

Névralgie essentielle du trijumeau : 1 cas

Maladie de Fahr : 1 cas

Athétose double: 1 cas

Paralysie faciale à frigore : 1 cas

Episode amnésique transitoire : 1 cas

Syndrome de Gélineau : 1 cas

Au cours de ces affections diverses, la mesure de la calcémie a toujours été normale.

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
M. REM.....	49	M	Glioblastome pariétal para-sagittal gauche (+ K. rénal avec métastase pulmonaire)	98-102	
A. DUS...	64	F	Glioblastome fronto-calleux	106 102 88	urée : 0,76 g/l, hyperchloronatrémie urée : 0,40 g/l, chloronatrémie normale urée : 0,32 g/l, hypochloronatrémie (dernier dosage pré-mortem.
P. FER...	31	M	Glioblastome frontal droit opéré et récidivé	104	
C. PET...	25	M	Glioblastome occipital droit	114	cf.
R. CRO...	61	M	Glioblastome fronto-calleux droit	101	
L. PIN...	35	F	Glioblastome temporal droit	102	
C. BAU...	65	M	Glioblastome fronto-calleux droit	95-92	
C. PAU...	65	M	Glioblastome du corps calleux	94	
R. POR...	59	M	Glioblastome para sagittal para ventriculaire droit	105	
R. GAR...	68	M	Glioblastome pariéto-temporal gauche	101	
R. HAM...	67	M	Glioblastome du carrefour droit	100	
H. TUA...	55	M	Glioblastome temporal gauche	102 106	Protidèmie : 79 g/l Albuminémie : 44 g/l - urée : 0,20 Protidémie : 80 g/l Albuminémie : 45 g/l - urée : 0,24.
S. SON...	51	F	Glioblastome du centre ovale.	94	En post-opératoire : 93-93-87.
M. LEM...	59	M	Glioblastome temporal	97-99-104	
J. MAR...	64	F	Glioblastome temporal droit	102	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
G. CAN...	43	M	Récidive de Glioblastome frontal droit	97	
E. SAN...	62	M	Récidive de Glioblastome temporal gauche	114	cf.
Y. HEN...	48	M	Astrocytome dégénéré fronto-temporal gauche (+ anévrysme du siphon carotidien gauche)	92-93-101	
A. BIO...	61	F	Astrocytome dégénéré, récidivé	101	
L. TOD...	57	F	Récidive de Sarcome monstro-cellulaire pariéto-occipal droit.	103	
P. BEN...	24	M	Astrocytome temporal droit	93	
H. CAU...	63	F	Astrocytome frontal droit para-médian	95	
F. HEB...	33	F	Astrocytome	101	
M. WIT...	63	F	Méningiome Rolandique para-sagittal droit	95	
M. LEF...	65	F	Oligodendrogliome	97	
J. CHE...	45	F	Méningiome frontal droit para-sagittal (avec réaction osseuse de voisinage)	99	en post-opératoire : Ca : 96
J. EUD...	48	F	Méningiome de la petite aile droite	101	
J.C. PET...	54	M	Méningiome de la Faux du Cerveau	108	Ca : 93 mg/l 4 mois après l'opération
D. VIG...	49	F	Méningiome pariétal droit	106	En post-opératoire : Ca : 93
J. THO...	60	F	Méningiome de la Fosse Postérieure	94	
J. TES...	52	M	Neurinome du VIII gauche	110	Contrôle : Ca : 104 - P. 42 - Calciure des 24 heures : 155 mg - Pas de Ca après l'intervention.

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
M. BON...	60	F	Adénome hypophysaire	102	
M. HOJ...	37	F	Tumeur de l'hypophyse	99	
M. HI...	20	M	Craniopharyngiome	106 103 96 - 98-95-88	Prodidémie : 72 g/l Albuminémie : 46g/l 7 mois après la 1ère intervention; réintervention 15 jours plus tard 3 mois après la 2e intervention cobaltothérapie.
M. BLE...	58	F	Kyste arachnoïdien de l'angle ponto-cérébelleux G	93	
L. ROC...	66	F	Hématome occipital droit spontané	107	après l'intervention : Ca : 106-105 Protidèmies et azotémies normales.
J. LAB...	29	F	Hémanglioblastome du cervelet	99-97	
A. TAU...	58	F	Métastase méningée d'un K. du sein	103	
A. BRE...	62	F	Métastases cérébrales multiples d'un K. du sein	102-99	
Y. VER...	53	F	Métastase temporo-occipitale droite d'un K. utérin	100	
R. BUD...	59	M	Métastases cérébrales multiples d'origine inconnue	98-99	
G. VIE...	51	M	Métastase prérolandique gauche, glandulaire	103	
E. BEZ...	71	F	Métastase pariéto-rolandique droite d'un K du sein	102	Intervention, récidive 6 mois apres avec Ca : 98 - 100
P. REN...	68	M	Métastase de la Fosse Postérieure (K. pulmonaire)	109-103 102-93-98	
E. SAP...	44	M	Métastases cérébrales d'un K. pancréatique	105	
L. DEW...	64	M	Métastase cérébrale d'un K du rein	106	après l'intervention : Ca : 100.

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
C. BOS...	61	F	Métastase temporale gauche d'origine inconnue	100	
L. POU...	68	M	Tumeur temporo-pariéto-occipitale gauche	104-91-100	
Y. GUY...	64	F	Tumeur temporale gauche	97	
A. RIO...	23	F	Tumeur temporale antérieure droite	97	
A. SEN...	16	M	Tumeur de l'opercule rolandique gauche	104	
B. COI...	80	F	Méningiome intra-rachidien dorsal	94	après l'intervention : Ca : 92
R. HEL...	45	M	Neuriome intra-rachidien dorsal	100	
R. MOU...	54	M	Sténose de la carotide interne droite	91	
E. CAV...	59	M	Thrombose sylvienne gauche	103-101	
L. LAD...	50	M	Sténose de la carotide interne gauche	91	
F. QUI...	64	M	Syndrome pariétal gauche ischémique	99	
G. MEL...	78	F	Hémorragie cérébro-méningée avec hémiplégie droite et aphasie majeures	97-101-93 91-90-91	
S. MAN...	71	F	Sténose de la carotide interne droite	90	
R. GOU...	59	F	Ramollissement sulvien gauche (R.M.)	91	
R. GOD...	56	M	Thrombose de la carotide interne gauche	89	
G. LHE...	65	F	Sténose de la carotide interne gauche	94-94-88-95	
F. AST...	63	M	Thrombose de la carotide interne gauche	96	après l'intervention : Ca : 100

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
C. MAG...	68	M	Sténose de la Carotide interne gauche	102	
F. BER...	83	M	Ramollissement sylvien superficiel gauche	97-92-91 94-90	
M. ROU...	70	F	Syndrome thalomique droit	92	
A. DUL...	63	F	Ischémie du tronc cérébral	100	
M. BRI...	71	F	Ischémie du tronc cérébral	99	
R. FAU...	66	M	Ischémie du tronc cérébral	97-90	
A. MET...	64	M	Ischémie bulbo-protubérantielle	110 104 100 98	(le 31/12) 8 jours après l'accident initial le 6/1 le 12/1 le 19/1
P. VIT...	71	M	Ischémie du tronc cérébral	102	
A. BOU...	55	M	Insuffisance circulatoire cérébrale	96	
A. LEG...	65	F	Insuffisance vertébro-basilaire	91	
G. DEM...	57	F	Insuffisance vertébro-basilaire	92-94	
Y. KER...	62	M	Thrombose ancienne de la carotide primitive G	102	
M. PAI...	59	M	Thrombose ancienne de la carotide interne G.	100	
Y. POL...	74	F	Insuffisance vertébro-basilaire	100	
M. BRI...	66	F	Paraparésie spasmodique d'origine ischémique cérébrale.	94	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
R. MOL...	48	M	Insuffisance vertébro-basilaire	98	
A. ZAN...	70	M	Insufficance vertébro-basilaire	97	
M. DEK...	65	M	Insuffisance circulatoire cérébrale	94	
J. SCE...	58	M	Insuffisance circulatoire cérébrale	101	
G. PES...	76	M	Insuffisance circulatoire cérébrale	90	
C. BOK...	77	F	Insuffisance circulatoire cérébrale	99	
S. HOU...	56	F	Anévrysme de la carotide interne ligaturé	103	
J. COS...	65	M	Fistule artério-veineuse rolardique droite	99	
Y. CAU...	62	M	Anévrysme cirsoïde de la tête du noyau Coudé droit (hémiplégie gauche un mois avant sans syndrome méningé).	107	Albuminémie : 27 g/l (< N) Urée : 0,30 g/l après l'intervention pas de calcémie
H. FLA...	16	M	Anévrysme artério-veineux temporo-occipal G.	96	
B. DES...	67	F	Hémorragie méningée (anévrysme de la communicante postérieure)	98-103	pas d'intervention; 6 mois après récidive et décès : Ca : 101
C. PAU...	68	M	Hémorragie méningée (anévrysme de la communicante antérieure)	94-89	
H. MAR...	26	F	Hémorragie méningée	95	
N. MEN...	37	F	Sclérose en plaques	89-97-93	
J. MAU...	33	F	Sclérose en plaques	100	
P. SEL...	42	M	Sclérose en plaques	101	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
M.J. LAG...	36	F	Sclérose en plaques	100	
E. GOA...	44	M	Sclérose en plaques	102	
A. NAI...	52	M	Sclérose en plaques	93	
J.L. ROU...	30	M	Sclérose en plaques	107	protidènie : 72 g/l Albuminémie 43 g/l urée : 0,36 g/l.
G. RAM...	48	M	Sclérose en plaques	97	
J. TSA...	31	M	Sclérose en plaques	98-96	
M. CAB...	18	F	Sclérose en plaques	102	
N. MAD...	38	F	Sclérose en plaques	96	
J. BOU...	39	M	Sclérose en plaques	95	
M.T. SAL...	32	F	Sclérose en plaques	106	mais : protidèmie : 86 g/l (N $<$75) albuminémie : 56 g/l (N$<$ 50).
R. RAD..	48	F	Sclérose en plaques	91	
P. DUB...	50	F	Sclérose en plaques	98	
S. PIC...	55	F	Sclérose en plaques	100	
J. HAN...	45	M	Sclérose en plaques	97	
C. MAI...	38	M	Sclérose en plaques	96-91-90	
L. MOL...	39	M	Sclérose en plaques	104	
M. LEV...	26	F	Sclérose en plaques	98	
B. CER...	63	F	Sclérose en plaques	93	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
M. FAB...	69	F	Sclérose en plaques	95	
D. CHI...	32	F	Sclérose en plaques	97	
F. NIQ...	32	F	Sclérose en plaques	104	
A. SIM...	16	F	Sclérose en plaques	104	
Y. FAO...	33	F	Sclérose en plaques	100	
Y. VIL...	38	F	Sclérose en plaques	101	
Y. TOP...	47	F	Sclérose en plaques	105	
R. BER...	24	M	Sclérose en plaques	102	
A. FOL...	41	M	Sclérose en plaques	96	
J. VAN...	35	F	Sclérose en plaques	102	
E. PIQ...	11	M	Maladie de Schilder	101	
M. ROG...	63	F	Maladie de Parkinson	104-102	
M. THE...	70	F	Maladie de Parkinson (+ démence)	105	
L. JAC...	77	F	Maladie de Parkinson	103-97-100 102	
G. FEN...	59	F	Maladie de Parkinson	99-98	
P. DHA...	53	M	Maladie de Parkinson	95	
J. BON...	64	F	Maladie de Parkinson	101-89	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
J. COU...	48	M	Maladie de Parkinson	106-99	
A. DEM...	44	M	Maladie de Parkinson	108-105	Laboratoire du Dr Lièvre : Ca : 95 g/l P : 34 mg/l - Calciurie : 146 mg/24 h
M.C. SEB...	62	F	Maladie de Parkinson	101-102	
H. MOD...	65	M	Maladie de Parkinson	92-88	
M. BER...	69	M	Maladie de Parkinson (+ démence)	93-95	
J. JAC...	78	F	Maladie de Parkinson	97	
S. SEN...	42	F	Maladie de Parkinson	95	
M. POQ...	63	F	Maladie de Parkinson	95	
S. BOG...	57	F	Maladie de Parkinson	94	
B. DIA...	61	M	Maladie de Parkinson	96	
M. CHA...	58	F	Maladie de Parkinson	92	
G. DEL...	78	F	Maladie de Parkinson	101	
C. POR...	71	M	Maladie de Parkinson	104	
M. GRY...	68	F	Maladie de Parkinson	94-98	
A. MAN...	74	F	Maladie de Parkinson	91	
E. RUE...	68	F	Maladie de Parkinson	88	
M. COR...	61	M	Maladie de Parkinson	104	
B. BOU...	65	F	Maladie de Parkinson	90-93-95	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
H. BOU...	65	F	Maladie de Parkinson	100	
M. BRU...	69	F	Maladie de Parkinson	99	
H. BAR...	73	F	Maladie de Parkinson	102	
F. LAU...	62	M	Maladie de Parkinson	104	
M. GRY...	67	F	Maladie de Parkinson	98	
R. LEC...	48	M	Maladie de Parkinson	99-103	
J. CRO...	57	F	Maladie de Parkinson	107-108	Protidémie : 66 et 68 g/l Azotémie : 0,30 g/l
L. KER...	66	F	Maladie de Parkinson	96	
F. PIC...	54	M	Maladie de Parkinson	95	
H. MAY...	62	M	Maladie de Parkinson	96	
M. DUP...	65	M	Epilepsie essentielle	101	
M. HEN...	60	F	Epilepsie essentielle	93	
I. FUR...	26	F	Epilepsie essentielle	97	
N. BOI...	27	F	Epilepsie essentielle	102	
P. NAR...	69	M	Epilepsie essentielle	93	
A. POS...	20	M	Epilepsie essentielle	92	
J.F. JUS...	17	M	Epilepsie essentielle	102	
A. FRI...	21	M	Epilepsie essentielle	104	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
P. DEL...	25	M	Epilepsie essentielle	92	
R.M. ROB...	50	F	Epilepsie essentielle	89	
C. FAU...	27	F	Epilepsie essentielle	99	
O. CLO...	19	F	Epilepsie essentielle	91	
R. CAM...	25	M	Epilepsie essentielle	95	
C. VER...	23	M	Méningite cérébro-spinale	96	
R.M. MAR...	20	F	Méningite lymphocytaire	98	
G. MES...	68	M	Méningite puriforme aseptique (puis hématome intra-cérébral gauche ; Osler ?)	101	
H. KUB...	18	F	Encéphalite	91-92	
C. COL...	22	F	Arachnoïdite opto-chiasmatique	96	
A. DUP...	51	M	Névrite optique retro-bulbaire alcoolotabagique	100	
M. FRA...	63	M	Névrite optique retro-bulbaire + polynévrite	98	
E. BLA...	68	F	Encéphalopathie carentielle	92-93-93-94	
G. LEF...	54	F	Encéphalopathie éthylique	102	
H. PIC...	73	F	Encéphalopathie carentielle	93	
H. TET...	48	M	Atrophie cérébelleuse	100	
M. HER...	61	F	Atrophie cérébelleuse	96	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
J. GAR...	49	M	Atrophie olivo-pontocérébelleuse	95	
M.MON...	62	M	Atrophie divo-ponto-cérébelleuse	90	
M. ROU...	18	F	Heredo dégénération spino-cérébelleuse	99	
M. BON...	61	F	Heredo dégénération spiro-cérébelleuse	100	
S. FRA...	58	F	Chorée de Huntington	93-95	
C. BOU...	40	M	Chorée de Huntington	103	
N. GAN...	44	F	Chorée de Huntington	90	
A. ROB...	54	M	Torticolis spasmodique	100	
C. LAR...	56	F	Dyskinésie bucco-linguale	101	
C. GIR...	69	M	Maladie de Charcot à forme bulbaire	101	
B.BON...	64	M	Démence - Atrophie corticale	92-93	
G. MOU...	51	M	Atrophie corticale	103	
N. BAH...	67	F	Atrophie corticale	104	
L. BES...	61	F	Atrophie corticale	99-103	
L. MOU...	65	F	Maladie d'Alzheimer	102	
M. CHA...	68	F	Atrophie corticale	95	
H. DEB...	69	M	Atrophie corticale	93	
M. CHA...	69	F	Démence artériopathique	93	
C. CHA...	82	F	Démence artériopathique	95	

Nom	Age	Sexe	Diagnostic	Ca	Observations
T. KAC...	29	M	Algies vasculaires de la face	104	
P. LEL...	49	F	Névralgie essentielle du trijumeau	94-101	
A. STE...	47	M	Maladie de Fahr	99	
R. GAS...	22	M	Athétose double	96	
G. LAB	24	M	Paralysie faciale à frigore	98	
M. RE...	66	F	Episode amnésique transitoire	95	
L. BUR...	27	M	Syndrome de Gélineau	100	

COMMENTAIRES.

COMMENTAIRES

Au terme de cette étude, nous avons recueilli cinq observations d'hypercalcémie associées à des affections du système nerveux central :

- 3 glioblastomes
- 1 méningiome
- 1 hémorragie méningée

Nous n'avons de renseignements complémentaires que pour nos quatre observations personnelles.

En ce qui concerne les 2 glioblastomes il n'y a pas de modification de la phosphorémie et le taux de réabsorption tubulaire du phosphore de l'observation III est normal.

Le méningiome s'accompagne d'une hypophosphorémie avec augmentation de la clearance du phosphore.

La phosphorémie est basse dans l'hémorragie méningée.

Chez aucun de ces malades n'a été mise en évidence une autre cause d'hypercalciméie (pas de cancer extra-cérébral, d'affection endocrinienne (hyper ou hypothyroïdie, maladie d'Addison) de sarcoïdose, de syndrome du lait et des alcalins) et notamment pour l'observation II (hémorragie méningée) : absence d'adénome parathyroïdien et de néoplasie profonde.

Dans l'observation I (méningiome) la vitamine D peut être incriminée dans l'hypercalcémie observée ; la calcémie dosée 4 et 2 mois avant la crise aigüe était normale et même basse. Toutefois, l'ablation du méningiome provoque un retour immédiat de la calcémie à la normale, et l'administration de dihydrotachystérol à une dose supérieure et pendant une durée plus longue à la patiente opérée n'entraîne pas d'élévation du taux du calcium sérique.

Des cas semblables d'hypercalcémie déclenchés par la vitamine D

chez des sujets pouvant du fait de leur maladie avoir une calcémie élevée ont été décrits (J.A. LIEVRE et J.P. CAMUS : cancer du colon avec métastase pulmonaire ; GRIMES : cancer bronchique).

Donc la vitamine D a révélé, ou accentué, une hypercalcémie associée au méningiome, qui, sans elle, se serait peut-être accompagné seulement d'une calcémie dans les limites supérieures de la normale.

Le rôle de l'affection neurologique apparaît de façon certaine dans les observations I, II et III, sur les données de l'évolution dans les observations I et III où la calcémie revient à la normale après l'exérèse de la tumeur ; dans l'observation II, c'est la vérification anatomique qui en apporte la preuve.

Le problème du mécanisme de l'hypercalcémie est plus délicat.

Dans les affections malignes, la secrétion d'une substance se rapprochant chimiquement de la parathormone et en ayant les mêmes effets biologiques, est mise en cause (pseudo-hyperparathyroïdisme de LAFFERTY).

Dans nos deux cas de glioblastome, la non constatation d'une hypophosphorémie ne va pas à l'encontre d'un tel mécanisme.

Dans le méningiome, il existe un syndrome biologique d'hyperparathyroïdisme : phosphorémies basses, clearance du phosphore élevée (29 ml/mn). Ainsi, on peut émettre l'hypothèse d'une secrétion d'une substance parathormone like par le méningiome.

Cependant, il a été montré que des tumeurs pouvaient secréter une substance voisine de la vitamine D : mise en évidence dans le tissu tumoral d'un cancer du rein avec activité vitaminique D du sérum augmentée (BURKI). GORDAN trouve une substance voisine du 7 dehydrocholestérol dans des cancers du sein (sans hypercalcémie).

Une telle secrétion par le méningiome (et les glioblastomes) n'est pas à exclure sur la constatation d'une hypophosphorémie, car dans l'observation de BURKI la phosphorémie était basse et car certaines observations de sarcoïdose avec hypercalcémie s'accompagnent d'un abaissement de la phosphorémie (ELLMAN-PARFITT).

La vitamine D a pu révéler une secrétion faible de substance hypercalcémiante par le méningiome ; une telle secrétion peut être mise en évidence par des dosages biologiques (YALOW et BERSON) ou des études histologiques (PARIENTE) chez des malades normocalcémiques.

Le fait troublant dans le cas de ce méningiome est représenté par la bénignité de la tumeur. Toutes les hypercalcémies actuellement rapportées accompagnaient des tumeurs malignes. Cependant, il faut signaler la possibilité d'élaboration par les tumeurs bénignes de substances à activité biologique : ainsi ont été décrits des ostéomalacies secondaires à la secrétion par des tumeurs bénignes d'antivitamine D.

Nous n'avons pas encore parlé de l'hémorragie méningée avec hypercalcémie ; c'est que dans ce cas, on ne peut pas faire intervenir une substance à activité vitaminique D ou parathormone-like.

La vérification anatomique a permis de montrer une légère hyperplasie parathyroïdienne et une fibro-ostéoclasie osseuse, en accord avec les constatations biologiques (hypercalcémie, hypophosphorémie).

Il est connu que les hémorragies méningées s'accompagnent de troubles glycémiques en rapport avec une stimulation des noyaux végétatifs de la base. Un tel mécanisme peut être invoqué, et c'est la seule explication que nous puissions trouver, pour expliquer l'hypercalcémie, à la lumière des travaux de BENETATO : stimulation des centres hypothalamiques qui provoque l'hyperplasie parathyroïdienne avec les troubles humoraux et osseux consécutifs à l'hypersecrétion de parathormone.

Cette explication peut être donnée au problème de l'hypercalcémie du méningiome, puisque la biologie ne permet pas de différencier la secrétion de parathormone de celle d'une substance proche. Elle a le mérite de donner une solution à l'association : hypercalcémie-tumeur bénigne.

Mais si une tumeur bénigne peut provoquer une hypercalcémie d'origine centrale, une tumeur maligne le peut tout aussi bien.

Un autre argument, certes de moindre poids, en faveur de cette hypothèse et le taux modéré de l'hypercalcémie notée au cours des 3 glioblastomes (< 120 mg/l) contrastant avec l'hypercalcémie franche généralement constatée lors des hypercalcémies paranéoplasiques.

Il convient maintenant de considérer les résultats de notre enquête sur la calcémie chez les patients souffrant d'une affection du système nerveux central, en s'intéressant à la répartition des calcémies dans les valeurs hautes (≥ 105 mg/l) et également basses (< 95 mg/l).

Dans notre série de 208 malades, on observe une calcémie élevée (≥ 105 mg/l) à un moment donné de l'évolution, et en tenant compte des 2 hypercalcémies, chez 24,5 % des malades ayant une tumeur cérébrale. Ce pourcentage ne s'obtient dans aucun autre groupe de patients où il est toujours inférieur ou égal à 12 % (6 % en pathologie vasculaire, 6% des scléroses en plaques, 12% des maladies de Parkinson). Sur le nombre total de malades, on constate une calcémie haute dans 10% des cas.

Cette élévation de la calcémie en pathologie tumorale est notée plus souvent dans les tumeurs bénignes (38%) que dans les tumeurs malignes (20%) ou les métastases (30%), ce qui est paradoxal dans l'hypothèse où l'hypercalcémie serait liée à la secrétion d'une substance à activité hormonale ou vitaminique.

Une calcémie à 106 mg/l associée à un craniopharyngiome pourrait s'expliquer par un mécanisme central vu le siège de la tumeur et ses rapports avec le plancher du III° ventricule.

Toutefois dans les autres observations, le siège de la tumeur responsable est variable : fronto-calleux, occipital droit, temporal gauche, pariétal droit, paraventriculaire droit, faux du cerveau, fosse postérieure.

On pourrait envisager dans ces cas une action sur les centres calcio-régulateurs par l'intermédiaire de l'œdème , de l'hypertension intracranienne, ou par la perturbation de structures fonctionnelles agissant sur l'hypothalamus.

Il faut signaler, pour terminer ce chapitre relatif aux tumeurs, que dans les deux cas où un méningiome était associé à une calcémie haute (108 et 106 mg/l) on a vu la calcémie baisser de façon significative.après l'intervention (93 mg/l dans les 2 cas, dont un avec quatre mois de recul).

Dans le cadre de la patlologie vasculaire, on note un cas d'hypercalcémie limite (110 mg/l) dans une ischémie bulbo-protubérantielle, alors qu'au contraire, dans la pathologie ischémique aigüe affectant le territoire carotidien les calcémies sont basses : dans 7 cas sur 12 (58%) la calcémie est comprise

entre 90 et 95 mg/l contre 7 sur 26 (26%) dans le reste de la pathologie vasculaire.

Ce premier pourcentage (58%) se rapproche de celui noté chez les épileptiques : 6 sur 13, soit 46% (groupe où l'on s'attend à trouver des calcémies basses du fait de la thérapeutique anti-comitiale).

Citons pour référence le nombre de cas où la calcémie est inférieure à 95 mg/l dans les autres groupes :

- 7/53 tumeurs (13%)
- 4/32 S.E.P. (12%)
- 8/34 Parkinson (23%)

Il est remarquable de constater que ces calcémies basses dans les accidents vasculaires cérébraux sont aussi notées par WOODBURY et Coll. (qui trouve une calcémie élevée à 106 mg/l dans une tumeur de nature non précisée).

Ainsi les tumeurs, notamment bénignes, s'accompagnent volontiers d'une calcémie élevée (supérieur ou égale à 105 mg/l) ; cette calcémie est fréquemment basse dans les accidents vasculaires cérébraux carotidiens, alors que la souffrance aigüe de territoire vertébro-basilaire peut s'accompagner d'une élévation du calcium sérique.

Ceci suggère, joint à l'observation d'une hypercalcémie au cours d'une hémorragie méningée, un rôle du système nerveux central dans la régulation de la calcémie.

CONCLUSIONS

Alors que des hypocalcémies avaient déjà été signalées lors d'affections lésionnelles ou fonctionnelles du Système Nerveux Central, les hypercalcémies associées à ces affections ont été inconnues ou méconnues pendant très longtemps.

En effet, le premier cas a été rapporté en 1970 par J.A. LIEVRE, J.P. CAMUS, M. JOUBLIN et A. SCHAEFFER (Observation I). Il s'agit d'une hypercalcémie qui est découverte chez une malade porteuse d'un méningiome, hypercalcémie dont la survenue est favorisée par la prise de vitamine D, mais disparaissant dès l'exérèse de la tumeur cérébrale.

Nous avons pu retrouver quatre autre cas d'hypercalcémie d'origine centrale : 3 cas personnels (1 hémorragie méningée, 2 glioblastomes), 1 cas publié dans la littérature (1 glioblastome).

Par ailleurs, une étude systématique de la calcémie de 208 malades neurologiques a permis de constater des variations de distribution de la calcémie à l'intérieur des limites de la normale. Ainsi, les patients ayant une tumeur cérébrale, bénigne ou maligne, ont tendance à avoir une calcémie haute. Par contre, lors des accidents aigus vasculaires cérébraux, surtout ceux touchant le territoire de la carotide interne, la calcémie est très souvent basse.

Le rôle du Système Nerveux Central dans la régulation de la calcémie est encore incertain, trop peu de travaux y ont été consacrés pour que les résultats publiés soient admis sans réserve.

Il semblerait que le système neuro-sympathique puisse stimuler la sécrétion parathyroïdienne. Il pourrait exister un centre Hypothalamique sensible aux modifications de la calcémie. Le système végétatif aurait peut-

être une action sur la calcémie en dehors de toute intervention sur les parathyroïdes.

Ces données hypothétiques résultent essentiellement des travaux de Gr. BENETATO et Coll. Bien que très séduisants, ils mériteraient confirmation.

En ce qui concerne les glandes endocrines dépendant du Système Nerveux Central, aucun argument ne permet de penser qu'elles ont un rôle direct sur les Parathyroïdes :

- L'Hypophyse n'agit sur les Parathyroïdes que par l'intermédiaire des modifications humorales qu'elle provoque.
- Quant à l'épiphyse, les quelques travaux effectués donnent des résultats contradictoires.

Le mécanisme des hypercalcémies au cours des affections du Système Nerveux Central est à discuter :

- Secrétion d'une substance parathormone ou vitamine D-like par la tumeur ; ceci se conçoit surtout pour les glioblastomes.
- Perturbation du fonctionnement d'éventuels centres calcio-régulateurs ; en faveur de cette hypothèse, retenons l'association hypercalcémie hémorragie méningée ; les résultats de l'enquête effectuée chez les malades neurologiques et l'association hypercalcémie-méningiome pourraient également s'expliquer ainsi.

Il ne serait donc pas impossible qu'il existe des centres nerveux, sensibles ou non au taux de la calcémie, agissant sur elle par, ou sans, l'intermédiaire des Parathyroïdes, dont le rôle serait négligeable et effacé, mais qui, dans des conditions exceptionnelles d'agression physique ou psychique, pourraient provoquer des chutes ou des élévations pathologiques de la calcémie.

En pratique, il faut retenir que, devant une hypercalcémie qui ne fait pas sa preuve, il faut penser à une affection du Système Nerveux Central, malgré la rareté de cette étiologie.

Vu, le Président de Thèse

M. RAMBERT

Vu, le Doyen de la Faculté

M. CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

M. R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - BAR W. et Coll.

The potassium, calcium and sodium levels in the blood serum of Brain tumor patients.
Psychiat. Neurol. Med. Psychol. (Leipzig) 1967, 19, 205-210

2 - BARANOVA N.F.

Relations réciproques entre l'état fonctionnel de l'écorce cérébrale et les glandes parathyroïdes (russe).
Probl. Endokr. Gormonoter. 1955, 1, 52-54.

3 - BENETATO G., MIULESCO, V., STERESCO N. et NESTIANU V.

Sur le rôle du système nerveux central dans la régulation de la secrétion parathyroïdienne et dans la pathogénie de la tétanie.

in "Les Parathyroïdes" 1 volume. Doin et Masson Ed. 1963, 372-403.

4 - BLOCH MICHEL, ARISTOFF, GORINS et DUSSART

Hypercalcémies au cours des affections malignes. Essai d'interprétation physiopathologique.
Rev. Rhum. 1969, 36, 174-187.

5 - BORDIER P., SAMUEL J., de SEZE S.

Physiologie des Parathyroïdes. Evolution et état actuel des connaissances.
Rev. Prat. 1966, 2, 149-154.

6 - BURKI K., COTTIER P., BONDI W., ANTENER I.,

Bestimmung der vitamin D Aktivitat bei hypernephrom mit hypercaliämies yndrom
Helv. Med. Acta 1963, 30, 615-627

7 - COPP D.H.

Endocrine control of calcium homeostasis
J. Endocr. 1969, 43, 137-161.

8 - DECHAUME.J.P.

Les méningiomes de la fosse cérébrale postérieure. A propos de 28 observations.
Thèse Lyon 1966.

9 - EMERSON, WALSH, HOWARD

Idiopathie hypoparathyroïdism . A report of two cases
Ann. Inter. Med. 1941, 14, 1256-1266.

10 - EMMERS R., NOCENTI M.

Rôle of thalamic gastatory nuclevs in diet selection by normal and parathyroïdectomized rats.
Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 1967, 125, 1264-1270.

11 - FRIESEN H.

Hypocalcémie effect of pituitary popypeptides in rabbits
Endocrinology, 1964, 75, 692-697.

12 - GARNIER M. et TURPIN R.

Les glandes parathyroïdes.
in "Traité de Physiologie normale et pathologique" (GH. ROGER et L. BINET) Masson et Cie Ed. 1939, 557-559.

13 - GERSHBERG H., HECHT A., JAVIER Z.

Growth hormone and blood calcium homéostasis.
J. Clin. Endocr. 1967, 27, 1492-1494.

14 - GIORDANO G., CARACENI C.E., MARUGO M., SCOPINARO N.

Effet hypocalcémique de l'ACTH chez l'homme
Arch. Maragliano Pat. Clin. 1967, 23, 335-347.

15 - GRIMES B.J., FISHER B., FINN F., DANOWSKI T.S.

Steroïd resistant hypercalcemia and parathyroïd hyperplasia in non osseous cancer
Acta. Endocr. (Kbh) 1967, 56, 510-520.

16 - HENRARD J.C.

Les hypercalcémies
La Presse Médicale 1971, 79, 2023-25, 2285-90, 2373-74.

17 - KISS J., BANHEGYI D., CSABA G.

Endocrine régulation of blood calcium level. Relationship between the pineal body and the parathyroïd glands.
Acta. Med. Acad. Scient. Hung. 1969, 26, 369.

18 - KLOTZ M.L.

Le rôle du système nerveux central dans les endocrinopathies et dans la décompensation de certains états endocriniens de type constitutionnel.
in "Problemes actuels d'endocrinologie et de nutritions" - L'expansion Ed. 1966, 10, 333-348.

19 - KRSTIC R.

Die Treffermethode in der Messung der Parathyreozyten - Aktivitat nach der Epiphysecktomie.
Experientia, 1966, 22, 336-337.

20 - KRSTIC R.

Über Veränderungen der epithelkorperchen nach epiphysektomie.
Z. Zellforch, 1967, 77, 8-24.

21 - KRSTIC R.

L'influence des extraits epiphysaires sur les glandes parathyroïdes du rat.
Z. Zellforch, 1968, 89, 73-79.

22 - LAINE E., FOSSATI P., LEFEBVRE J.

Traitement des désordres hydro-coniques observés en neuro-chirurgie.
in "Journées de Réanimation médico-chirurgicale" 1 vol., Soc. Impr. Typog. Edit. Nancy, 1965.

23 - LAWRENCE G., RAISZ, O'BRIEN, AU

Parathyroïd size and uptake of alpha-aminoisobutyric acid in intact and hypophysectomized rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1965, 119, 1048-1053.

24 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., JOUBLIN M., SCHAEFFER A.

Hypercalcémie et méningiome.
Rev. Rhum. 1970, 37, 207-211.

25 - MAMO H. et SAIMOT G.

Conceptions actuelles sur le rôle physiologique de l'épiphyse.
Presse Médicale, 1967, 75, 1639-1644.

26 - MENIGOT M., GAILLARD G., THIEBLOT L.

Influence de la pinéalectomie sur le métabolisme calcique chez le rat.
J. Physiol. (Paris) 1970, 62 (suppl.1), 189.

27 - MILINE R., KRSTIC R.

Sur l'histophysiologie corrélative de la glande pinéale et des glandes parathyroïdes
Z. Zellforsch, 1966, 69, 428-437.

28 - MOODIE E.W.

The effect of posterior pituitary hormones on the Ca, Mg, P. and Cl metabolism of sheep
Quart. Exp. Physiol. 1968, 53, 250-261.

29 - MORII M., FUJITA T., OKINAKA S.

Effect of vagotomy and atropine on recovery from induced hypocalcemi .
Endocrinology, 1963, 72, 173-179.

30 - MORII M., FUJITA T., ORINO M., OKINAKA S., NAKAO K.

Effect of sympathetic stimulation, epinephrine and phentolamine on recovery from induced hypocalcemia
Endocrinology, 1965, 76, 58-62.

31 - NADARAJAH A. and al.

Calcium metabolism in acromegaly
Brit. Med. J., 1968, 4, 797-801.

32 - NATELSON S., PINCUS J.B., RANNAZZISI G.

A rabbit serum calcium lowering factor from the pituitary
Clin. Chem. 1963, 9, 631-636.

33 - NATELSON S., RANNAZZISI G., PINCUS J.B.

Effect of ACTH and vasopressin on serum calcium and citrate levels in the rabbits
Endocrinology, 1965, 77, 108-113.

34 - PATT H.M., LUCKHARDT A.B.

Relationship of a low blood calcium to parathyroïd secretion
Endocrinology, 1942, 31, 384-392.

35 - PINCUS J.B., FELDMAN R.G., RANNAZZISI G., NATELSON S.

Electromyographic studies with pituitary extracts which lower serum calcium and raise serum citrate levels
Endocrinology, 1965, 76, 783-786.

36 - PRELOT M., LE BOS E.

Action de l'hormone somatotrope sur la ratte adulte normale ou parathyroïdectomisée
C.R. Soc. Biol. (Paris) 1967, 161, 1258-1262.

37 - RELKIN R.

The pineal gland.
New Engl. J. Med. 1966, 274, 944-950.

38 - ROUSSY G. et MOSINGER M.

Régulation de la fonction parathyroïdienne
in "Traité de Physiologie normale et Pathologique" (G.H. ROGER et L. BINET) Masson et Cie Ed. 1939, 950-952.

39 - SERRATRICE G., EISINGER J., RAGNONI R., RECORDIER A.M.

Influence de la sympathectomie sur la calcémie en clinique
Marseille Médical 1968, 105, 847-848.

40 - TORNBLOM.

On the functional relationship between the pituitary gland and the parathyroïdes.
Acta Endocr. 1949, Supp. 4.

41 - VIGNON G., MEUNIER P., JEUNE M., PANSU D.

Etude étiologique de 57 hypercalcémies observées en milieu rhumatologique
Lyon Médical, 1971, 225, 1067-1077.

42 - WIEDERANDERS R.E., EVANS G.W.

Copper and calcium metabolism in the rat. Relationship to the pineal gland
J. Lancet. 1967, 87, 467-472.

43 - WOODBURY J., LYOASK, CARRETA R., HAHN A., SULLIVAN J.F.

Cerebrospinal fluid and serum levels of Mg, Zn and Ca. in man
Neurology, 1968, 18, 700-705.

44 - ZILELI M.S., CAGLAR S., URUNAY, GUNER, MUFTUOPHU et KANRA

Localisation du facteur hypocalcémiant dans la glande pituitaire
Experientia, 1968, 24, 1264.

45 - ZWIRN, EISINGER, RAGNONI

Effects de la sympathectomie expérimentale sur le métabolisme phospho-calcique
Marseille Médical, 1968, 105, 846-847.